

AUS DER HAUTKLINIK UND POLIKLINIK
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
IM RUDOLF-VIRCHOW-KRANKENHAUS
GESCHÄFTSFÜHRENDER DIREKTOR:
PROF. DR. G. STÜTTGEN

**Stellung und Entwicklungsmöglichkeiten des
Naevus coeruleus innerhalb des Formenkreises
melanocytärer Tumoren**

INAUGURAL — DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON:

Françoise Krüger aus Berlin

1904

**AUS DER HAUTKLINIK UND POLIKLINIK DER FREIEN
UNIVERSITÄT BERLIN IM RUDOLF-VIRCHOW-KRANKENHAUS
GESCHÄFTSFÜHRENDER DIREKTOR: PROF. DR. G. STÜTTGEN**

**Stellung und Entwicklungsmöglichkeiten des
Naevus coeruleus innerhalb des Formenkreises
melanocytärer Tumoren**

**INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR**

**ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN**

VORGELEGT VON:

Françoise Krüger aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

Korreferent: Prof. Dr. med. C.E. Orfanges

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29. 10. 84

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Gliederung	4
Einleitung und Fragestellung	5 - 7
Literaturübersicht zur Histologie des blauen Naevus und seiner Sonderformen	8 - 13
Material und Methoden	14
Ergebnisse: Allgemeiner Teil	15 - 44
Ergebnisse: Spezieller Teil	45 - 71
Diskussion	72 - 90
Schlußfolgerungen	91 - 93
Zusammenfassung	94
Bildanhang:	
Histologische Abbildungen	95 - 101
Klinische Abbildungen	102 - 107
Literaturverzeichnis	108 - 114
Lebenslauf	115
Danksagung	116

GLIEDERUNG

- I. Einleitung und Fragestellung
- II. Literaturübersicht zur Histologie des blauen Naevus und seiner Sonderformen
- III. Material und Methoden
- IV. Eigene Ergebnisse
 - A) Allgemeiner Teil
 - B) Spezieller Teil: Kasuistiken
- V. Diskussion und Schlußfolgerungen
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturhinweise
- VIII. Bildanhang

1) EINLEITUNG

Von jeher haben die melanocytären Tumoren der Haut eine gewisse Sonderstellung eingenommen. Ihre korrekte Einschätzung und die zuverlässige Früherkennung ihres bösartigsten Vertreters, des malignen Melanoms, rechnen zu den schwierigsten klinisch-diagnostischen Aufgaben der Ärzte. Wenn auch von den ca. 70 - meist pigmentierten - Hautveränderungen nur etwa 8 in den engeren Kreis der möglichen Differentialdiagnosen zum malignen Melanom rücken (16), so wird deren genaue Kenntnis besonders wichtig, zumal das bisher eher seltene Melanom in den letzten Jahrzehnten bei der weißen Rasse ständig an Incidenz zunimmt (14,30).

Ein vor allem bei den nicht dermatologisch tätigen Medizinern wenig bekannter Tumor von blauer oder blauschwarzer Farbe ist der Naevus coeruleus. Auch er muß in der Differentialdiagnose des Melanoms berücksichtigt werden. Gerade weil er im typischen Fall keine differentialdiagnostischen Probleme stellt, können seine atypischen Vertreter sowohl klinisch als auch histologisch Verwirrung stiften.

Seit der Erstbeschreibung des blauen Naevus durch Tièche im Jahre 1906 (69) unter dem Oberbegriff "Benigne Melanome - Chromatophorome der Haut" sind vor allem in den letzten zwanzig Jahren zahlreiche Arbeiten über diesen meist unscheinbaren Tumor mit seiner interessanten Histologie erschienen. Bereits vor Tièche hatten 1903 Riecke (69) unter dem Namen "Benignes Cutismelanom" und 1904 Kreibich (40) als "Melanofibrom" Tumoren erwähnt, deren Beschreibung dem blauen Naevus entspricht.

Nach wie vor besteht keine einheitliche Meinung über die Dignität dieser Tumoren.

Während in den ersten Namensgebungen ja die Harmlosig-

keit der Geschwülste zum Ausdruck gebracht werden sollte, häuften sich unter den späteren Veröffentlichungen die Kasuistiken maligner Varianten (15, 20, 26, 29, 32, 38, 41, 47, 49, 59, 67), welche vor allem die 1949 erstmals von Allen (2,4) beschriebene zellreiche Form des blauen Naevus betrafen. Der "maligne blaue Naevus" wurde entweder der Kategorie der malignen Melanome zugerechnet, oder aber - aufgrund seines oft andersartigen klinischen Verlaufes - als eigene Entität dargestellt (Mélanosarcome von Darier, 13).

Die Notwendigkeit der klinischen Abgrenzung vom malignen Melanom und die - wenn auch geringe - Potenz des blauen Naevus zur malignen Umwandlung erfordern genaue Kenntnis seiner klinischen und histologischen Eigenarten.

In der vorliegenden Arbeit sind folgende Fragen zum blauen Naevus (=BN) untersucht worden:

1. Welche Sonderformen des BN gibt es und in welcher Häufigkeit kommen sie vor?
2. Welche epidemiologischen Daten zum BN lassen sich im dermatologischen Krankengut erheben und wie verhalten sie sich im Vergleich zu den Daten maligner Melanome?
3. Welche Variabilität zeigen die wichtigsten klinischen Parameter (Größe, Farbe, Symptome) der BN?
4. Wie verhalten sich die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Excision, wie die Lokalisationen der BN verglichen mit malignen Melanomen?
5. In welchem Ausmaß korrelieren klinische und histologische Diagnose bei den BN?
6. Welche histologischen Details ließen sich im untersuchten Kollektiv finden?

Der zweite Teil der Untersuchungen besteht aus der

Zusammenstellung von 8 Kasuistiken, die besonders gelagerte Fälle darstellen und anhand derer die Problematik der histologischen Diagnose deutlich wird.

Im Bildanhang finden sich klinische und histologische Abbildungen zum blauen Naevus und zu wichtigen Differentialdiagnosen.

II) LITERATURÜBERSICHT ZUR HISTOLOGIE DES BN UND SEINER SONDERFORMEN

Vom Naevus coeruleus werden zwei mit letzter Sicherheit nur histologisch unterscheidbare Formen beschrieben (17, 60):

- a) der einfache BN (Typus vulgaris oder Common blue nevus) und der
- b) zellreiche BN (Typus cellularis oder Cellular BN = CBN).

Als dritter, weder klinisch noch histologisch bisher scharf umrissener Typ, sei der seltene maligne blaue Naevus (=MBN) erwähnt.

Ad a) Beim gewöhnlichen blauen Naevus findet man unter einer normalen, manchmal auch leicht atrophisch-vorgewölbten Epidermis einen Tumorknoten aus spindelförmigen, dendritischen Zellen (69, 17). Die elongierten Fortsätze dieser Zellen werden besonders deutlich sichtbar durch Färbung mit Silbernitrat und Gegenfärbung mit Hämatoxylin (17). Zwischen den BN-Zellen und der Epidermis liegt ein Streifen freien Bindegewebes unterschiedlicher Breite. Die spindeligen Zellen liegen zu verflochtenen Bündeln angeordnet, was dem Tumor seine unruhige, sarkomatoide Architektur verleiht (69). Sie zeigen die für Melanocyten typischen biochemischen Reaktionen (Dopa-Positivität, Tyrosinase-Aktivität); die Tatsache, daß sie größer sind als die Melanocyten der Epidermis, ist bisher nicht geklärt. Das Pigment Melanin ist in Form unterschiedlich großer Granula in den Zellen abgelagert. Es ist Masson-Fontana-positiv, in der Eisenfärbung negativ. Außer den spindeligen Melanocyten bilden noch Melanophagen (auch Melanophoren oder ungenauer Chromatophoren genannt) den Common BN. Diese pigmentspeichernden Zellen enthalten das

Melanin in viel grobscholligerer Ablagerung, als es in den Melanocyten vorliegt. Ihr Anteil am Tumorgewebe ist verschieden. Der Pigmentreichtum der Melanophagen verhindert eine genaue Analyse ihrer Zellstrukturen, die Kerne sind meist vom Pigment überdeckt. Sie weisen keine dendritischen Fortsätze auf und sind Dopa-negativ (21).

Das Bindegewebe im Bereich blauer Naevi ist verdickt: die kollagenen Fasern sind vermehrt, während Elastica-Färbungen eine partielle Degeneration elastischer Fasern erkennen lassen (1, 17). Schon der Erstbeschreiber Tièche (69) wies auf die im BN induzierte Veränderung des tumortragenden Bindegewebes im Sinne eines Fibroms hin. Neuere ultrastrukturelle Arbeiten (7, 45) sprechen dafür, daß nicht nur Fibroblasten, sondern auch die BN-Zelle selbst zur Faserbildung beitragen.

Ad b) Der seltenere zellreiche BN (CBN) ist charakterisiert durch ein biphasisches Zellbild. Seine Besonderheit liegt in dem Vorkommen von Inseln großer heller Zellen inmitten der spindeligen Melanocyten (60). Diese großen Zellen ähneln zunächst den Nävuszellen.

Die Zellen eines Nävuszellnävus werden als Abkömmlinge epidermaler Melanocyten angesehen (4, 16, 27). Beim junktionalen NZN und beim NZN vom Compound-Typ zeigen sie noch weitgehend Ähnlichkeit mit den epidermalen Melanocyten, fallen aber durch ihre nesterförmige Anordnung, manchmal auch durch Mehrkernigkeit und besonders große Nucleoli auf. Beim rein intradermalen NZN ist der Formenreichtum der Naevuszellen noch größer, und es zeigt sich eine Formänderung zur Tiefe hin: häufig sind in den tiefen Anteilen des Coriums Formationen vorhanden, die an neuroide Strukturen erinnern (16). Auch findet man eine geringere Pigmentation,

d.h. die Naevuszellen im mittleren bis tiefen Corium sind meist gar nicht oder nur schwach pigmentiert. Ähnliches gilt für die CBN-spezifischen Zellinseln: sie sind pigmentarm bis pigmentfrei; die Einzelzellen des CBN sind ovoid oder fusiform, syncytial angeordnet und erinnern teilweise an Schwannzellen (25, 17). Ein in der Silberfärbung deutlich hervortretendes Netzwerk aus feinen argentophilen Fibrillen (Retikulin), welches die Einzelzellen und ihre Ausläufer umspannt, hilft, sie von den echten Naevuszellen zu unterscheiden. Nach Meinung von Dorsey und Montgomery (17) genügen bereits wenige solcher "Zellinseln", um von einem CBN sprechen zu können. Frühere Autoren, z.B. v. Albertini (1), definierten dagegen einen CBN einfach aufgrund eines größeren Zellreichtums im Vergleich zum Anteil kollagener Fasern. Das Mengenverhältnis der syncytialen, ovoïden, hellen Zellen im CBN kann sehr differieren, so daß teilweise die außerdem vorhandenen Strukturen des Common BN (also spindelige Melanocyten in wirbelloser Anordnung, bündelartiges Kollagen, Melanophagen) kaum noch erkannt werden, oder nur in Form eines schmalen kapselartigen Randsaumes die Masse der großen, Schwannzell-ähnlichen Zellen umrahmen. In anderen Fällen sind inmitten eines pigment- und faserreichen Common BN hier und da eingestreute, syncytial anmutende Zellgruppchen pigmentärmer, ovoïder Zellen zu finden, die bei rascher Betrachtung kaum auffallen müssen. Sie können u.U. auch mit quergeschnittenen Zellbündeln eines Common BN verwechselt werden (25). Der Übergang von den stark pigmentierten zu den pigmentarmen Arealen ist nach Mishima (49) langsam abgestuft. Die Zellkerne des CBN sind besonders pleomorph, oft von ovalärer oder fusiformer oder polygonaler Gestalt, manchmal gekerbt, basophil. Die Nucleoli sind deutlich (49).

Es ist der CBN, welcher in besonderem Maße Anlaß zur Verwechslung mit einem malignen Melanom gibt. Mitosefiguren im CBN sind selten (4, 17, 19, 60); falls vorhanden, sind sie nicht atypisch. Lymphocytäre Infiltrate im BN oder CBN können vorkommen, bleiben aber ungewöhnlich (24). Pleomorphe Zellen oder Zellkerne, Mehrkernigkeit der Zellen, cytoplasmatische und selbst intranucleäre Vacuolenbildung sind für den CBN beschrieben (4, 24). Leopold und Richards (42) betonen die stark ausgeprägte angiomatöse Komponente der CBN, welche klinisch u.U. zur Blutung nach Traumatisierung der Geschwulst Anlaß gibt, ohne daß maligne Ulceration zu Grunde liegt. Hämorrhagien oder Mikroblutungen im CBN können zu späterer cystischer Degeneration führen (42, 12).

Die Diagnose eines CBN ist demnach am einfachsten bei den deutlich biphasisch strukturierten Tumoren zu stellen, welche einen gut erkennbaren Anteil des Common BN enthalten. Sie wird schwierig, wenn kaum noch spindel-gendritische Zellen des Common BN sichtbar sind, und der Tumor hauptsächlich aus den großen globoiden, oft nur schwach pigmentierten Zellen besteht. Dann ist die Abgrenzung von einer Melanommetastase, einem Melanom oder von einem MBN besonders kritisch.

Die Melanogenese im CBN ist sehr variabel (49): in einigen zellreichen BN sind die Zellen sehr stark pigmentiert und enthalten dann besonders viel akzessorische Melanophagen. In anderen CBN tritt das Vorhandensein des Melanins in der HE-Färbung kaum zutage und verlangt Spezialfärbungen.

Nekrosen im CBN (24, 26, 32) sind äußerst verdächtig. Als nicht malignes Kriterium können sie nur dann angesehen werden, wenn sie durch kleine Hämorrhagien hervorgerufen sind und nur vereinzelt gefunden werden.

Die ultrastrukturellen und enzymhistochemischen Befunde Mishimas (49) zeigten sowohl in den stark pigmentierten Zellen des Common BN, als auch in den schwach pigmentierten bzw. pigmentfreien des CBN ein Melanosomensynthesetzendes System und das Enzym Tyrosinase auf, so daß auch die pigmentlosen BN-Zellen als Melanocyten gelten müssen. Histochemisch konnte er in ihnen vor allem frühe Stadien der Melanosomenentwicklung aufdecken (kombinierte Dopa-Prämelanin-Reaktion). Mishima schlägt vor, den Namen "Cellular BN" durch "Partially amelanotic blue nevus" zu ersetzen. Er fügt hinzu: "It is generally thought, that amelanotic anaplastic pigment cells show a greater malignant potential than the melanocytic variety".

c) Der maligne blaue Naevus (MBN) macht nach Allen und Spitz (23, 4) 0,6% der bösartigen Pigmentgeschwülste aus. Er kommt somit gering häufiger vor als echte Melanome in der Kindheit. Bis 1969 akzeptierten Rodriguez und Ackerman (60) von den veröffentlichten Fällen nur 12 als gesicherte MBN, darunter befanden sich die 6 von Allen und Spitz beobachteten Fälle. Die weiße Rasse scheint bei der malignen Umwandlung blauer Naevi bevorzugt; eine besondere Altersverteilung ließ sich aus den bisher bekannten Fällen nicht ableiten, der jüngste Patient, der bekannt wurde, war erst 7 Jahre alt (17). Unter den 6 Fällen von Allen befand sich nur 1 Frau.

Histologisch sind es stets auffindbare Residuen eines präexistenten CBN gewesen, die zu der Diagnose "maligner blauer Naevus" geführt hatten. Daraus wurde abgeleitet, daß die zellreiche Variante das maligne Potential besitzt. Die dermo-epidermale Junktionszone ist bei den MBN nicht in das Tumorgeschehen einbezogen oder nur sekundär im Stadium der Exulceration beteiligt.

Der OTA-Naevus stellt, ebenso wie die Mongolenflecken, gewissermaßen eine Sonderform des BN dar. Hier liegen die Melanocyten diffus im Corium verstreut und sind nicht zu einem Tumorknötchen aggregiert. Für den OTA-Naevus trifft zu, daß maligne Transformation eher bei der weißen Rasse als bei dunkelhäutigen Personen beobachtet wird (15, 38, 64) 50). Haut, Iris, Chorioidea, knöcherne Orbita etc. können dabei Ausgangspunkt der malignen Neubildung sein. Bei der histologischen Bewertung eines Tumorstadiums im Ota-Naevus müssen vor dem MBN immer noch Common BN und CBN als mögliche Tumoren berücksichtigt werden. Mehrere in der Literatur als maligne Melanome im Ota-Naevus beschriebene Neoplasien erfüllten alle Kriterien für die Diagnose eines MBN. Dieser unterscheidet sich histologisch vor allem graduell vom benignen CBN: ausgeprägtere Pleomorphie der Zellen und Kerne, häufigere Mitosen, pathologische Mitosen, rascheres Wachstum und stärkere invasive Eigenschaften. Das wichtigste Kennzeichen des MBN sind jedoch Nekrosen im Tumor, die aber mitunter nur fokal vorhanden sind.

Als weitere Sonderformen der BN existieren durch die Kombination mit NZN oder anderen Tumoren sehr vielfältige histologische Assoziationen, die als "Combined Nevi" zusammengefaßt werden (43, 27).

III) MATERIAL UND METHODEN

Es wurden die von Januar 1977 - Januar 1984 im RVK unter der Diagnose "Blauer Naevus" excidierten Tumoren lichtmikroskopisch nachuntersucht. Die zugehörigen anamnestischen Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Den blauen Naevi verwandte Pigmentanomalien wurden mitregistriert. Als Vergleichskollektiv dienten die im gleichen Beobachtungszeitraum am RVK (Dermatol. Abt.) excidierten malignen Melanome.

Für die histologische Aufarbeitung wurde das frisch entnommene Gewebe ca. 12 - 16 h in 4%iger Formalinlösung fixiert. Nach dem Wässern, anschließender Dehydrierung in aufsteigender Alkoholreihe (70% - 80% - 96% - 96% - abs. Alk.) und nach zweimaliger Passage im Intermedium Xylol wurde das Gewebe in Paraffin eingebettet. Mit einem Schlittenmikrotom der Fa. Jung, Heidelberg, wurden Gewebeschnitte von 0,5µm Dicke hergestellt, die auf Eiweiß-Glycerin vorbehandelte Glasobjektträger aufgezogen wurden. Nach Trocknen im Thermostaten und nach dem Entparaffinieren wurden alle Schnitte als Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, sowie einer Eisenfärbung (Berliner-Blau-Reaktion) unterzogen. Von einigen Präparaten wurde zusätzlich eine Imprägnation der Retikulinfasern nach Gomori durchgeführt. Bei mehreren Präparaten waren Serienschnitte notwendig.

Die Abbildungen im Bildanhang und für die Kasuistiken wurden mit einem Zeiss-Auflicht-Operationsmikroskop und mit einer Olympus-Kamera angefertigt.

An einzelnen blauen Naevi wurde die Mikrophotographie in vivo mit einem Zeiss-Operationsmikroskop durchgeführt.

IV. EIGENE ERGEBNISSE

A) Allgemeiner Teil

Es wurden zunächst die Häufigkeit der Subtypen der excidierten blauen Naevi, ihre Geschlechtsverteilung und die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Excision untersucht. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Januar 1977 bis zum Januar 1984.

Ein Teil der bei den BN erhaltenen Ergebnisse wird den jeweils entsprechenden Daten der im gleichen Zeitraum in der Dermatologischen Abteilung des RVK operierten malignen Melanome gegenübergestellt (Tab. 5, 9, 10, 11, 12, 13).

Tabelle 1

Häufigkeit der Typen des BN bei 89 excidierten Tumoren (1977-1984)

Common BN	68	76,4%
Cellular BN	11	12,3%
Combined Nevi	7	7,9%
Atypische bzw. maligne BN	3	3,4%
Gesamtzahl	89	100,0%

Die in der Tabelle als "atypisch" bezeichneten BN werden im Ergebnisteil B ausführlicher dargestellt.

Außer den obengenannten Common BN, CBN, atypischen

BN und Combined Nevi wurden noch andere Sonderformen beobachtet (und teilweise auch excidiert). Sie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

Beobachtete Sonderformen (n = 8)

	Männer	Frauen	Nationalität
Ota - Naevus	--	3	persisch deutsch deutsch
aberrierende Mongolenflecken	1	--	chinesisch
multiple BN (> 10)	--	2	jugoslawisch koreanisch
Plaque-type BN	--	1	koreanisch
BN mit Satelliten	1	--	deutsch

Ein Naevus acromio-deltaideus ITO wurde nicht beobachtet. Die gewöhnlichen Mongolenflecken sind in dieser

Untersuchung nicht berücksichtigt. Unter den 3 Personen mit Ota-Naevi befindet sich eine mit gleichzeitigem intracerebralem Pigmenttumor. Dieser Fall ist im Ergebnisteil B als kurze Kasuistik gesondert dargestellt.

Im gleichen Beobachtungszeitraum wurden 202 maligne Melanome in der Hautabteilung des RVK operiert oder nachbeobachtet; die Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Melanomtypen. Bei einer Gesamtzahl von 196 Patienten hatten 6 je zwei Melanome zugleich.

Tabelle 3

Häufigkeit der verschiedenen Melanomtypen
(1977 - 1984), n=202

noduläre Melanome	100	49,5%
superfiziell-spreitende MM	59	29,2%
Lentigo-maligna Melanome	22	10,9%
akral-lentiginöse MM	12	5,9%
oculäre Melanome	3	1,5%
muco-cutane Melanome	3	1,5%
Metastasen (unbekannter Primärtumor)	3	1,5%
Gesamtzahl	202	100,0%

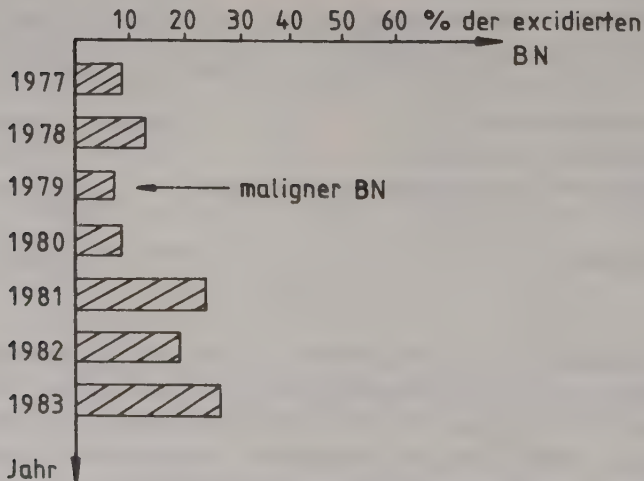
Die Melanome der Schleimhaut oder des schleimhautbedeckten Epithels befanden sich am Nasenseptum, an der Zunge und an der Klitoris. Oculäre und mucocutane Melanome werden in den folgenden Tabellen und schematischen Darstellungen nicht mehr berücksichtigt.

Setzt man die Zahl der malignen Melanome und der Naevi coerulei gleich 100%, so macht das Kollektiv der blauen Naevi fast ein Drittel, nämlich 30,6 % aus. Verglichen mit 3144 im Zeitraum von 1977 - 1984 excidierten Naevuszellnaevi machen die BN nur 2,75% aus.

Die Excisionszahlen der blauen Naevi erhöhten sich nach der Beobachtung eines malignen blauen Naevus im Jahr 1979. Tabelle 4 gibt die prozentuale Excisionsrate der BN pro Jahr im Beobachtungszeitraum wieder.

Tabelle 4

Prozentuale Excisionsrate der blauen Naevi in den Jahren 1977 - 1984: Anstieg nach Beobachtung eines MBN



Eine erste Gegenüberstellung von BN und MM bezieht sich auf die Geschlechtsverteilung.

Tabelle 5

Geschlechtsverteilung der blauen Naevi und malignen Melanome in Prozent

	Frauen		Männer	
	n	%	n	%
BN (n = 86)	53	61,6%	33	38,4%
MM (n = 196)	109	55,6%	87	44,4%

Bei einer Gesamtzahl von 89 excidierten BN hatten 3 Patienten je zwei Naevi coerulei.

Die folgenden Tabellen werten klinische Informationen zu den excidierten oder beobachteten blauen Naevi aus.

Tabelle 6

Größe (Durchmesser) von 92 beobachteten BN

histol. Typ	bis 0,5 cm	0,5-2cm	über 2 cm
Common BN	60	8	--
Cellular BN	8	3	--
Combined Nevi	5	2	--
Atypische BN	1	1	1
nur Beobachtung (keine Histo.)	--	2	1
Summe	74	16	2
Prozent	80,4%	17,4%	2,2%

Tabelle 7

Anamnestische Symptome bei 92 Personen mit beobachteten blauen Naevi

Größenwachstum über Jahre	14,1%
Größenwachstum über Monate	7,6%
vermutetes Trauma (Einsprengung)	7,6%
Schmerzen, Mißempfindungen	--
Farbänderung	1,0%
Ulceration	--
benigne Lymphknotenabsiedelungen	--

Tabelle 8

Farbton von 92 beobachteten BN

histol. Typ	grau-blau	hellblau	schwärzlich
Common BN	38	--	30
Cellular BN	7	1	3
Combined Nevi	3	--	4
Atypische BN	1	--	2
Nicht excidierte, beobachtete BN	1	1	1
Summe	50	2	40
Prozent	54%	2%	44%

Als Schwarztöne waren braun-schwarz, blau-schwarz und tiefschwarz zu unterscheiden. Von diesen 40 Tumoren waren 75% blau-schwarz oder tiefschwarz, 25% braun-schwarz gefärbt. Letztere wurden klinisch häufiger als NZN beurteilt.

Die anamnestischen Angaben zur Dauer des Bestehens der BN waren zu unpräzise, um ausgewertet werden zu können. Bei jenen Patienten, die wegen des BN die Klinik aufsuchten, waren meist kürzere Anamnesen von Monaten oder wenigen Jahren seit dem Auftreten des Tumors zu erheben. War der BN dagegen nur Nebentbefund, so wurden zunehmend ungenaue Zeitangaben gemacht. In 16% wurde das Vorhandensein bereits in der Kindheit bejaht.

Die Tabellen 9 und 10 stellen das Lebensalter zum Ex-cisionszeitpunkt bei MM - und BN-Patienten gegenüber.

Tabelle 9

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Excision bei 86 Patienten mit 89 blauen Naevi

Alter	Altersgruppen	
	Männer	Frauen
0 - 10 Jahre	0	0
		2 2
11 - 20 Jahre	2	2
21 - 30 Jahre	9	8
		19 23
31 - 40 Jahre	10	15
41 - 50 Jahre	3	8
		7 15
51 - 60 Jahre	4	7
61 - 70 Jahre	1	5
		4 11
über 70 Jahre	3	6
ohne Angaben	1	2
Summe	33	53 = 86

Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr wurden bei beiden Geschlechtern die meisten BN excidiert. Bei den Frauen wurden im höheren Alter häufiger BN entfernt als bei gleichalten Männern. Bei den Männern gingen mit steigendem Lebensalter die Excisionszahlen rascher zurück.

Tabelle 10

Altersverteilung zum Zeitpunkt der Excision bei 196 Patienten mit 202 malignen Melanomen

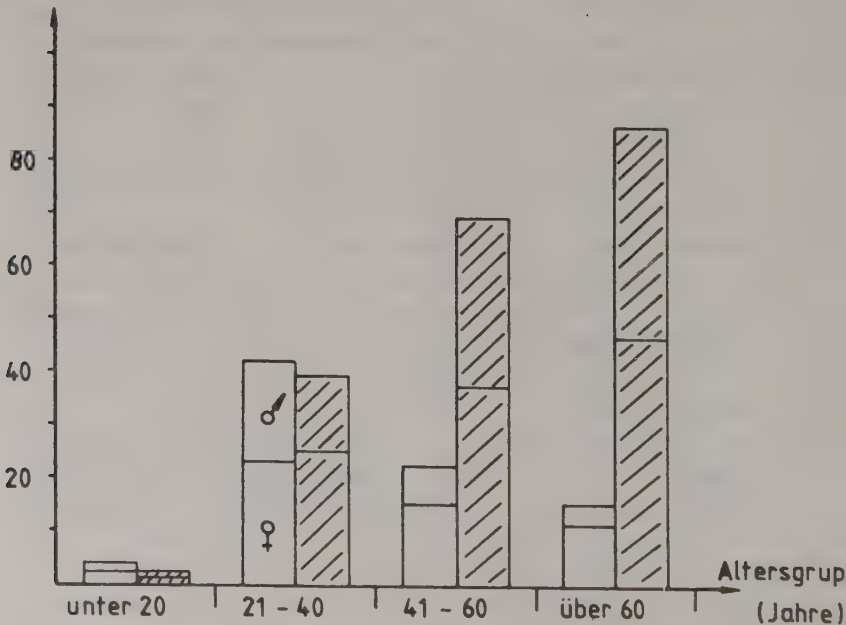
Alter			Altersgruppen	
	Männer	Frauen		
0 - 10 Jahre	0	0	1	1
11 - 20 Jahre	1	1		
21 - 30 Jahre	3	4	14	25
31 - 40 Jahre	11	21		
41 - 50 Jahre	14	24	32	37
51 - 60 Jahre	18	13		
61 - 70 Jahre	23	26	40	46
über 70 Jahre	17	20		
Summe	87	109 =	196	

Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr beginnt ein Anstieg in den Excisionszahlen der malignen Melanome, der sich auch in den höheren Lebensaltern fortsetzt. Tabelle 11 vergleicht die prozentuale Altersverteilung zum Zeitpunkt der Excision zwischen BN und MM und verdeutlicht die unterschiedliche Tendenz in beiden Fällen.

Tabelle 11

Vergleich der prozentualen Altersverteilung zum Zeitpunkt der Excision zwischen BN (n=86) und MM (n=196)

Abs. Zahl
excidiierter Tumoren



Die folgenden Tabellen 12 und 13 vergleichen die Lokalisationen der BN und MM. Muco-cutane und oculäre MM sind dabei nicht mehr berücksichtigt. Deutlich fallen unterschiedliche Prozentzahlen für die Lokalisationen im Gesicht, am Rücken, an den Hand- und Fußrücken, sowie an den Unterschenkeln auf.

In den schematischen Darstellungen 1 - 4 werden die Lokalisationen der BN und MM für ihre Subtypen wiedergegeben.

Tabelle 12

Lokalisation von 92 beobachteten blauen Naevi und 196 malignen Melanomen

Körperteil	BN (n=92)	MM (n=196)
Gesicht	<u>21,7%</u>	11,7%
Kopfhaut	6,5%	3,1%
Brust	2,2%	5,0%
Rücken	4,3%	<u>23,4%</u>
Bauch	--	6,1%
Gesäß	1,1%	1,0%
Oberarm	12,0%	7,1%
Unterarm	15,2%	7,6%
Handrücken	<u>16,3%</u>	1,0%
Oberschenkel	3,3%	6,6%
Knie	--	4,1%
Unterschenkel	6,5%	<u>17,8%</u>
Fußrücken	5,5%	1,5%
Handflächen	--	2,0%
Fußsohlen	--	2,0%
ohne Angaben	5,4%	--
Summe	100,0%	100,0%

Die 23 in der folgenden Tabelle aufgezählten MM im Gesicht lassen sich unterteilen in 13 Lentigo-maligna Melanome, 3 superfiziell-spreitende Melanome, 5 noduläre Melanome und 2 Metastasen.

Die BN im Gesicht waren 15 Common BN, 2 Cellular BN, 3 Combined Nevi und 1 atypischer BN auf der Wange (letzterer ist in Tab. 12 nicht berücksichtigt).

Tabelle 13

Lokalisation von 21 blauen Naevi und 23 malignen Melanomen im Gesicht

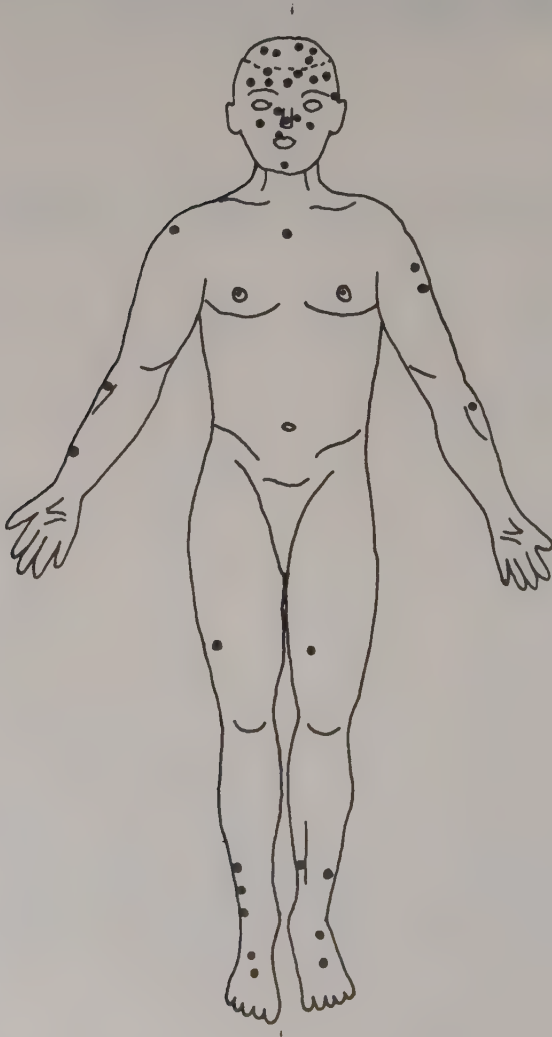
	BN	MM
Stirn	7	3
Schläfe	2	4
Nase	4	2
Wangen	5	9
Kinn	1	-
Lippen	1	1
Augenlider	1	1
präauriculär	-	3
Summe	21	23

Aus den schematischen Darstellungen 1 - 4 gehen gewisse Prädispositionsstellen der BN und MM hervor. Im Gegensatz zum MM waren BN am Rücken nur spärlich vertreten. Es konnten auch keine BN an den Palmar- und Plantarseiten der Hände und Füße beobachtet werden. Die Kniekehle zeigte mehrere Melanome, wohingegen blaue Naevi hier

nicht beobachtet wurden. An der oberen Extremität zeigen die BN deutlicher als die MM eine distal betonte Verteilung. Die Unterschenkel- und Fußknöchelregion ist von beiden Pigmenttumoren häufig betroffen. Direkt beugeseitig an der dorsalen Wade gelegen fanden wir nur einen BN. der klinisch und histologisch auffällig war (vergl. Ergebnisteil B, Kasuistik 1).

Schematische Darstellung 1
Lokalisation von 65 Common BN, Ventralseite

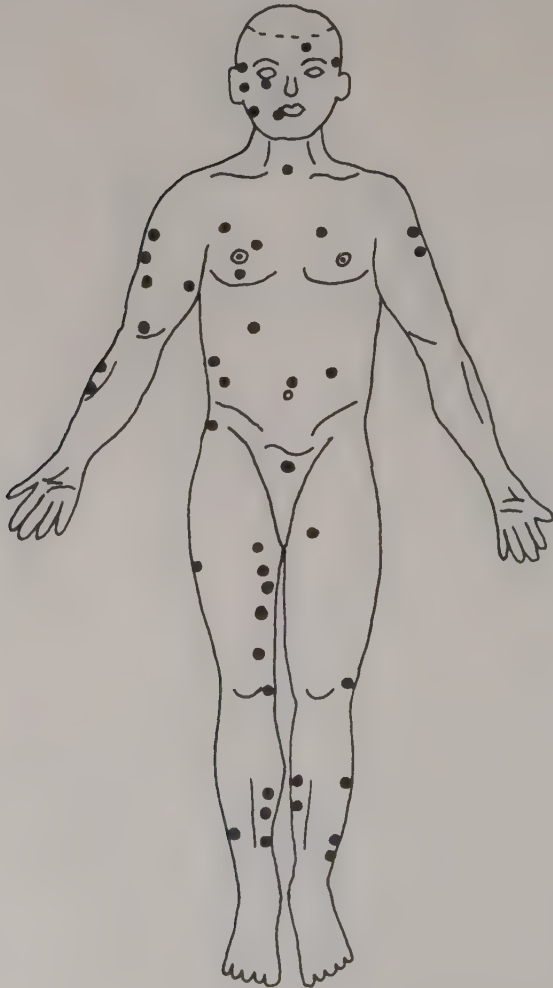
● = Common BN



Schematische Darstellung 2

Lokalisation von 100 nodulären Melanomen, Ventralseite

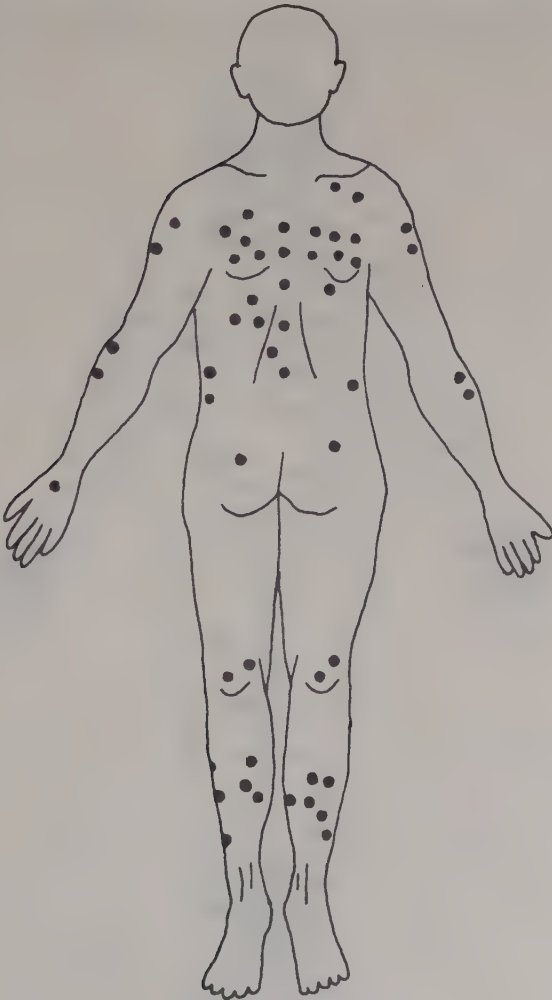
● = noduläres MM



Schematische Darstellung 2

Lokalisation von 100 nodulären Melanomen, Dorsalseite

● = noduläres MM



Schematische Darstellung 3

Lokalisation der SSM, LLM und akral-lentiginösen Melanome,
Ventralseite

▲ = SSM; X = LLM; ● = akral-lent. MM



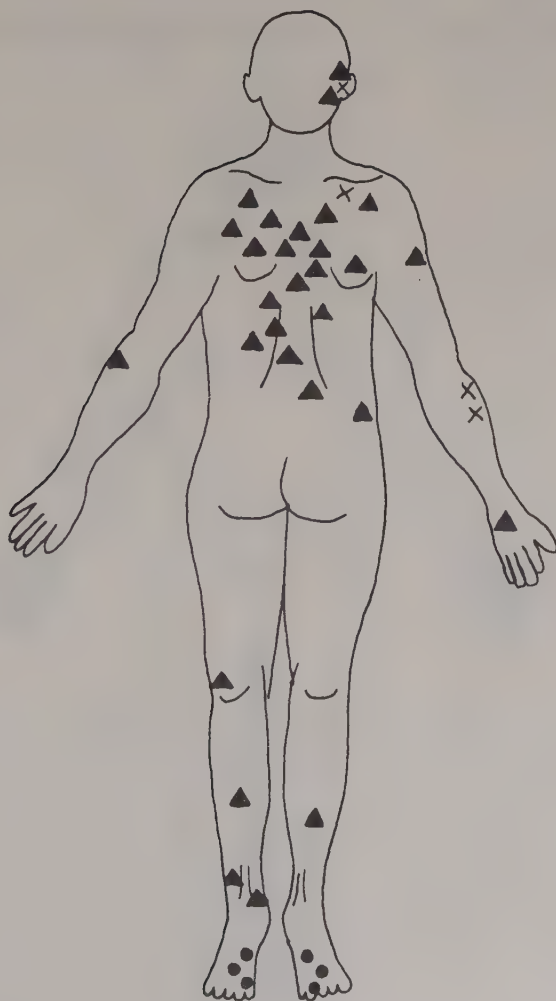
Schematische Darstellung 3

Lokalisation der SSM, LMM und akral-lentiginösen Melanome,
Dorsalseite

▲ = SSM;

X = LMM;

• = akral-lent. MM



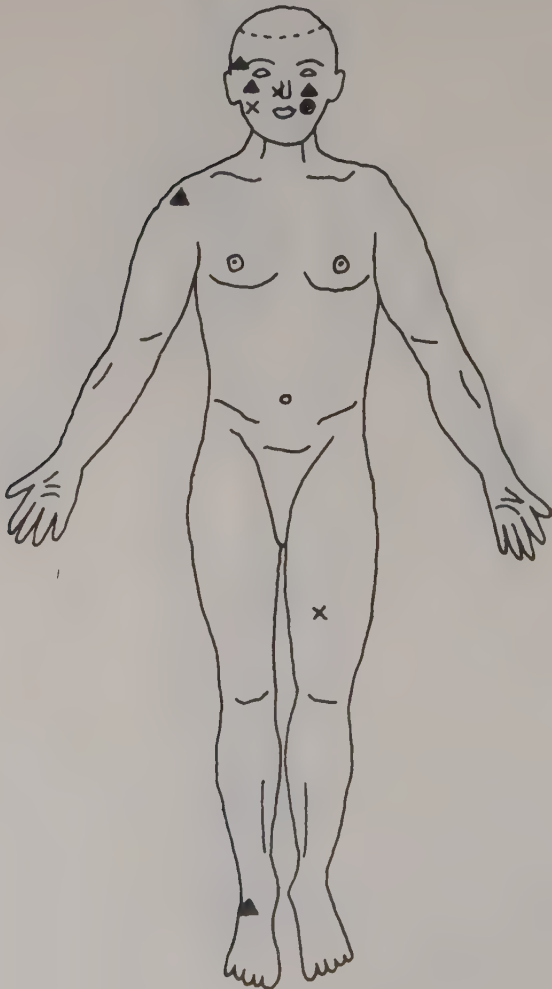
Schematische Darstellung 4

Lokalisation der Cellular BN, Combined Nevi und der
atypischen BN, Ventralseite

X = CBN;
(n = 11)

▲ = Combined Nevus;
(n = 7)

● = atyp.BN
(n = 3)



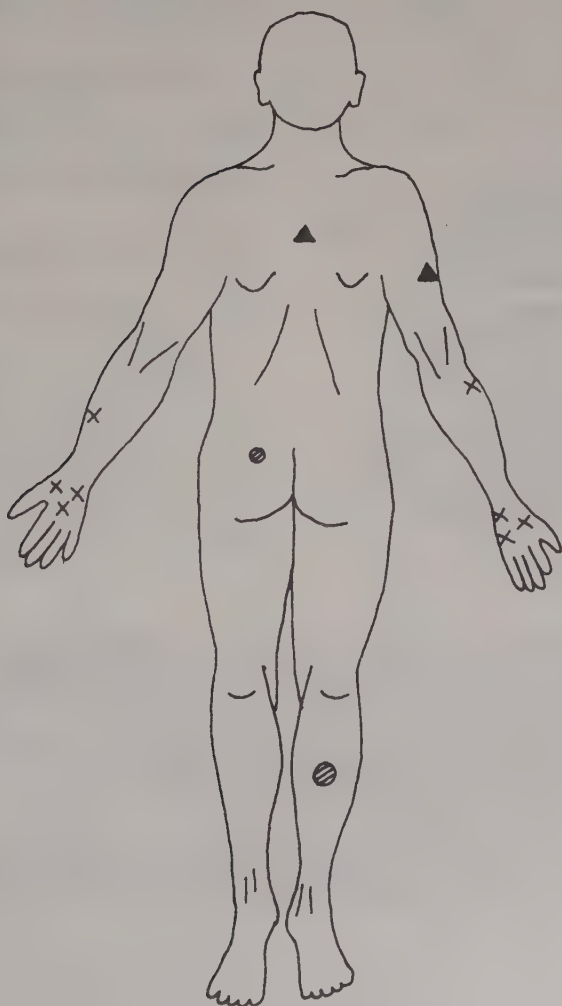
Schematische Darstellung 4

Lokalisation der Cellular BN, Combined Nevi
und der atypischen BN, Dorsalseite

✕ = CBN;
(n = 11)

▲ = Combined Nevus;
(n = 7)

⊗ = atyp. BN
(n = 3)



Im folgenden geben die Tabellen 14 und 15 die Übereinstimmung zwischen klinischer und histologischer Diagnose wider.

Tabelle 14

Klinische Diagnosen bei 89 histologisch als BN beurteilten Tumoren

Blauer Naevus	67	=	75,3%
Cellular BN	--		
Combined Nevus	--		
Verdacht auf malignen BN	2		
Naevuszellnaevus	10	=	11,2%
Hämangiom	2		
Thrombosierte Vene	1		
Seborrhoische Warze	2		
Histiocytom	1		
Pigmentiertes Fibrom	1		
ohne angegebene Diagnose	3		
Malignes Melanom	--		
Summe	89		

Zellreicher blauer Naevus oder kombinierter blauer Naevus wurden klinisch nicht vermutet. Die Fälle, welche als NZN beurteilt wurden, hatten nicht die typische derbe Konsistenz eines BN oder wiesen einen eher braunschwarzen oder grau-schwarzen Farbton auf.

Das maligne Melanom war in 13 Fällen = 14,6% die erste Differentialdiagnose und somit der eigentliche Grund zur Excision. Es handelte sich dabei überwiegend um

kurze Anamnesen mit Entstehung des BN innerhalb von 2 - 6 Monaten vor dem Excisionstermin.

Tabelle 15

Andere Tumoren, welche klinisch als BN beurteilt und excidiert wurden (n = 15)

Histologisches Ergebnis	n	Lokalisation
Fremdkörpereinsprengung	3	Wange Nasenspitze Nasolabialfalte
Melanometastase	2	Stirn Wange
Seborrhoische Warze	2	Unterbauch Hals
Cavernöses Hämangiom	2	Wange Gesäß
Thrombosierte Vene	1	Unterarm
Amalgameinsprengung	2	Mundhöhle
Lentigo benigna	1	Knie
apokrines Hidrocystom	1	Stirn
Spitz-Naevus	1	Unterarm

Das benigne juvenile Melanom (Spitz-Naevus) wurde bei einem 9-jährigen türkischen Mädchen am Oberarm lateral excidiert. Es war ein glatter, halbkugelig vorgewölbter braun-schwarzer Tumor mit bläulichem Schimmer, der 3 Monate vor der Entfernung plötzlich entstanden war.

In den nächsten Tabellen 16 und 17 sind die wichtigsten klinischen Daten zu den CBN und den Combined Nevi aufgelistet.

Tabelle 16

Daten zu den 11 zellreichen blauen Naevi

Geschlecht, Alter	Klin.	Diagn.	Lokalisation	Histol.
weibl. 76 J.	BN		Wange	partiell CBN
weibl. 18 J.	BN		Handrücken	vorwiegend CBN
weibl. 57 J.	pigm.	Warze	Handrücken	partiell CBN
weibl. 35 J.	Fibrom		Oberschenkel	partiell CBN
männl. 32 J.	BN		Handrücken	partiell CBN
weibl. 36 J.	BN		Nase	partiell CBN
weibl. 62 J.	BN		Unterarm	partiell CBN
weibl. 57 J.	ohne Diagn.		Handrücken	vorwiegend CBN
weibl. 17 J.	thromb. Vene		Unterarm	partiell CNB
männl. 24 J.	BN		Handrücken	vorwiegend CBN
männl. 28 J.	BN		Handrücken	vorwiegend CBN

"Partiell CBN" soll bedeuten, daß nur vereinzelte zellreiche Areale in sonst pigmentreichen, dem Common BN entsprechenden Tumoren zu finden waren. Diese zellreichen Bezirke waren meist in den tiefen Anteilen der Tumoren gelegen und wesentlich pigmentärmer.

Tabelle 17

Daten zu den 7 Combined Nevi

Geschlecht, Alter	Klin.	Diagn.	Lokalisation	Histol.

männl. 24 J.	NZN		Fuß dorsal	junktion. NZN + BN Common T.*

weibl. 29 J.	NZN		Rückenmitte	junktion. NZN + BN Common T.

männl. 15 J.	NZN		Gesicht	Compound NZN + CBN

männl. 13 J.	BN		Oberarm	junktion. NZN + BN Common T.

männl. 38 J.	BN		Schläfe	junktion. NZN + CBN

männl. 23 J.	BN		Unterlid	junktion. NZN + CBN

weibl. 21 J.	BN		Oberarm- streckseite	Compound- NZN + BN Common T.

* BN Common T = blauer Naevus vom Common Type.

In 3 von 7 Fällen wurde klinisch ein NZN vermutet, weil die Tumoren eher bräunlich als bläulich imponierten. Zum Zeitpunkt der Excision sind die Patienten mit Combined Nevi jünger als die der anderen Gruppen. Die Lokalisation der Kombinationsnaevi war mit Ausnahme des Tumors in Rückenmitte typisch für blaue Naevi.

Nach den klinischen Parametern werden in den folgenden Tabellen einige histologische Details der BN zusammengestellt.

Tabelle 18

Lagetiefe der BN im Corium (n=86)

oberes Corium	5,8%
oberes bis mittleres Corium	19,8%
mittleres bis tiefes Corium	22,1%
oberes bis tiefes Corium	34,8%
mittleres Corium bis Subcutis	17,5%
	100,0%

Eine Altersabhängigkeit der Lagetiefe im Corium ließ sich nicht feststellen. Von den 11 zellreichen BN erreichten 7 die Subcutis, die übrigen reichten bis in das tiefe Corium.

Tabelle 19

Prozentuale Häufigkeit histologischer Details bei den untersuchten BN (n=86)

Kein deutlicher freier Bindegewebsstreifen zur Epidermis	5,8%
Überlagerung einer Lentigo simplex	8,8%
Vereinzelte lymphocytäre Infiltrate	6,9%
Ausgeprägte Fibrose	6,9%
Reaktive Hyperkeratose der Epidermis	5,8%
Kapselähnliche Begrenzung	13,9%
Neuroide Strukturen	4,6%
Erweiterte Blutgefäße	6,9%
Zweifarbige Berliner-Blau-Reaktion	10,2%

Bei fast allen Common BN ließ sich die Tendenz der Pigmentzellen, coriale Gefäße oder Haarfollikel und Schweißdrüsen konzentrisch zu umrahmen, feststellen. In den Präparaten, in denen sich besonders zahlreiche erweiterte Blutgefäße befanden, war kein Abtransport von Pigment oder von Tumorzellen zu beobachten. Ein derartiges Phänomen konnte aber bei den Metastasen des malignen BN (vgl. Ergebnisteil B, Kasuistik 1) gefunden werden.

Die Mehrzahl der BN führte zu einer leichten Vorwölbung der Epidermis und zur Abflachung der Reteleisten oberhalb des Tumors.

Die in Tab. 19 erwähnte zweifarbige Berliner-Blau-Reaktion zeigte unterschiedlich angefärbte Melanin granula in den Zellen: es kamen braune neben grau-grünen Granula vor.

Nachdem im Teil A eine allgemeine Auswertung klinischer und histologischer Gegebenheiten der untersuchten blauen Naevi stattgefunden hat, wird im folgenden Teil B auf ausgesuchte Fälle eingegangen. Diese Tumoren hatten bereits klinisch und/oder in der Histologie Probleme aufgeworfen.

Bewußt sind sehr unterschiedliche Fälle dargestellt, die auch über das Spektrum des gewöhnlichen blauen Naevus hinausgehen. Zum Teil bestehen die Abweichungen vom gewohnten Pattern des Common BN oder des CBN nur in histologischen Detailaspekten, zum anderen sind auch stärkere feingewebliche Abweichungen beschrieben.

Die unten aufgeführte Tabelle gibt einen Überblick über die 8 Kasuistiken. Dabei wurden kurz die klinischen und histologischen Aspekte, welche in die Gesamtbewertung eingingen, gegenübergestellt.

Die Fälle 1, 2, 4 und 8 konnten klinisch nur mit Vorbehalt diagnostiziert werden. Die Fälle 3, 5 und 7 wurden dagegen klinisch ohne genannte Differentialdiagnose als BN eingestuft. Die Kasuistik 4 wurde aufgrund der Seltenheit eines Ota-Naevus bei Europäern und aufgrund des interessanten Verlaufs ergänzend hinzugefügt.

Tabelle 20 (s. unten) zeigt, daß bei den klinisch am ehesten beunruhigend wirkenden Tumoren (Fälle 1, 2, 8) in der Histologie nicht mehr Abweichungen gefunden werden konnten, als in den klinisch eher unverdächtigen Fällen (3, 5, 6, 7). Am wenigsten erwartet wurde das histologische Ergebnis der Kasuistik 3, welches eine Nachbeobachtung der Patientin zur Folge hatte.

Auch die Schwierigkeit in der Beurteilung sehr pigmentreicher Tumoren, bei denen die Zuordnung der Einzelzellen zu Melanocyten oder Melanophagen und die Charakterisierung von Zellstrukturen problematisch wird, soll in den Kasuistiken 1, 5 und 7 demonstriert werden.

Tabelle 20

Übersicht über die 8 in Teil B dargestellten Kasuistiken

Kasuistik Nr.	Klinisch auffällig:	Klinisch unauffällig:	Histologie
1) Maligner BN	- Größe - Lokalisation - Pigmentveränderung	- langsames Wachstum über 3 Jahre - keine Ulceration	- starker Pigmentreichtum - unscharfe Begrenzung zur Tiefe
Verlauf über 5 Jahre: ständige cutane Metastasierung			
2) Proliferierender aleveolärer CBN	- Größe - exophytisches Wachstum	- langsames Wachstum - keine Ulceration, Hautanhangsgebilde erhalten	- proliferierende alveoläre Zellnester
Verlauf über 2 Jahre: gutartig, kein Anhalt für Rezidiv oder Metastase			
3) Atypischer coriärer pigmentierter Tumor (klinisch: BN) DD: Melanom- metastase	- eruptive Entstehung im hohen Alter	- kein Anhalt für Primär-TM, - keine Lymphknoten, - unauffällige Umgebung	- unregelmäßige Pigmentverteilung, niedrige Kern-Plasma-Relation, Zellpolymorphie, lymphocytäres Infiltrat
Verlauf über 2 Jahre: kein Anhalt für Rezidiv oder Metastase			
4) Ab ortiver Ota- Naevus und Klein- hirntumor	- neurologische Symptome	- seit 26 Jahren unveränderter Hautbefund	- starker Zellgehalt des cerebralen TM, vacuolisiertes Cytoplasma, prominente Nucleoli, verdrängender Wachstum.

Verlauf über 1/2 Jahr: letal

Tabelle 20 (Fortsetzung)

Kasuistik Nr.	klinisch auffällig:	klinisch unauffällig:	Histologie
5) pigmentreicher blauer Naevus	-----	- scharfe Begrenzung, - gleichmäßige dunkle Pigmentierung, - nur geringes Wachstum	- Keinerlei bindegewebiger Grenzstreifen vorhanden, - extremer Pigmentreichtum, - abrupte Begrenzung bereits im mittleren Corium, - Charakterisierung der Einzelzellen erschwert.
Verlauf über 1 Jahr: kein Anhalt für Rezidiv oder Metastase			
6) Atypischer CBN	- einsetzendes Wachstum	- scharfe Begrenzung, - einzelne Haare	- vereinzelt niedrige Kern-Plasma-Relation, vacuolige Kernveränderungen, - Mitosen, - Gefäßreichtum
Verlauf über 3 Jahre: kein Anhalt für Rezidiv oder Metastase			
7) Stark pigmentierter Common BN	-----	- Typische Lokalisation, - Typische Morphie, - Kein Wachstum	- Starker Zell- und Pigmentreichtum, aber nur eine Zellmorphie, kein Anhalt für CBN, - ausgeprägte fasciculäre, teilweise neuroide Strukturen.
Verlauf über 2 Jahre: Kein Anhalt für Rezidiv oder Metastase			
8) Spindelzelliger intradermaler Pigmentumtor	- eruptives Auftreten, - Größe von 0,8 cm	- typische Lokalisation für CBN, - typische blaue Farbe	- Keine feine fasciculäre Architektur, - geblähtes Cytoplasma, - vereinzelt Kernvacuolen, - Beginn unterhalb der Epidermis.
Verlauf über 2 Jahre: kein Anhalt für Rezidiv oder Metastase			

B) Spezieller Teil: Kasuistiken

Dieser Teil besteht aus 8 unterschiedlich langen, mit klinischen und histologischen Abbildungen versehenen Kasuistiken zur Problematik der corialen Pigmenttumoren.

Kasuistik 1: Maligner blauer Naevus

Ein 40jähriger männlicher Patient weißer Rasse stellte sich im Juli 1979 wegen eines 5,7 x 4,2 cm großen Tumors an der rechten Wade vor.

Befund: scharf begrenzter, unregelmäßig geformter, unterschiedlich erhabener Tumor. Farbe blau bis blauschwarz, vor allem im rechten oberen Bezirk fast ganz schwarz. Keine Ulceration, die Oberfläche wirkt leicht schuppig.

Der Tumor besteht anamnestisch seit Kindheit. Größenzunahme in den letzten drei Jahren von vormals 2 x 3 cm. Intensivierung der Pigmentierung.

Der hellhäutige, rotblonde Patient weist am übrigen Körper zahlreiche Lentigenes und große Pigmentmäler (Durchmesser bis 0,8 cm auf, die hell- bis dunkelbraun sind.

Klinische Einschätzung: Aufgrund der Pigmentunregelmäßigkeit und des Größenwachstums wurde zunächst an ein malignes Melanom auf dem Boden eines blauen Naevus gedacht, in zweiter Linie an die maligne Umwandlung eines blauen Naevus.

Abb. 1 zeigt den Tumor an der Wade und multiple, auffallend große NZN an den Beinen.

Histologie:

Unter einer abgeflachten Epidermis und einem freien subepidermalen Streifen erstreckt sich der Tumor vom

oberen Corium bis zur Subcutis. Eine junktionale Komponente ist nicht erkennbar. Die dicht liegenden Tumorzellen sind auffallend stark pigmentiert; auch der Anteil der Melanophagen am Tumor ist erheblich. Eine bündelartige Anordnung der Tumorzellen ist nur angedeutet, das Bindegewebe zwischen den Tumorzellen wirkt grob und teilweise fragmentiert.

Abb. 2 zeigt eine Übersicht des Tumors. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 3) werden vereinzelt Melanocyten erkennbar, in denen das Melanin in feingranulierter Form vorliegt. Nur spärlich lassen sich hellere Zellen mit pleomorphen Zellkernen entdecken. Atypische Mitosen oder Nekrosezonen sind nicht zu beobachten (Serienschnitte). Vereinzelt liegen lymphocytäre Infiltrate inmitten des Tumors (Abb. 2). Im tiefen Corium sind die Schweißdrüsen und kleinen Gefäße massiv von Pigmentzellen umgeben und komprimiert (Abb. 3).

Die histologische Bewertung lautete: maligner blauer Naevus, obwohl durch die Histologie keine eindeutigen Malignitätskriterien aufgedeckt werden konnten – insbesondere keine Nekroseareale und keine atypischen Mitosen. Außer regelmäßiger Nachbeobachtung nach der großzügigen Operation mit plastischer Deckung des Defekts erfolgte zunächst keine Therapie.

Verlauf: 12 Monate später wurde ein 0,5 cm im Durchmesser großes, blau-graues Knötchen lateral der Operationsnarbe entdeckt und unter dem Verdacht eines lokalen Rezidivs excidiert.

Histologie: noduläre Zellproliferation in Höhe der Corium/Subcutisgrenze. Es werden unterschiedliche Zellarten gefunden: Zellen mit polygonalen, basophilen Kernen und schmalen Cytoplasma, solche, deren Kerne deutliche Vacuolenbildung zeigen, sowie Zellen, die weitgehend denen des Primärtumors gleichen. (Abb. 4, 5, 6: in-transit-Metastase.)

Im weiteren Verlauf mußten wiederholt derartige cutane Metastasen in der Umgebung des Operationsgebietes entfernt werden - ihre Entdifferenzierung ist unterschiedlich ausgeprägt. Außer einer destruierenden Infiltration des Fettgewebes erkennt man auch den Abtransport von Tumorzellen über kleine Gefäße des subcutanen Gewebes. 1983 mußte ein Lymphknoten aus der rechten Leiste entfernt werden, dessen Histologie eine Zerstörung der Lymphknotenarchitektur zeigt. Der Patient wurde cyto-statisch behandelt.

Bildlegenden zur Kasuistik 1

Abb. 1: Tumor von 5,7 x 4,2 cm an der rechten Wade; multiple, auffallend große NZN an den Beinen.

Abb. 2: Übersicht des Tumors, HE, 250 x. Deutlicher freier Streifen unterhalb der abgeflachten Epidermis. Links im Bild lymphocytäres Infiltrat ().

Ausgeprägter Zell- und Pigmentreichtum, zahlreiche Melanophagen. Im vorliegenden Bild ist die fasciculäre Anordnung der Zellen nur angedeutet erkennbar, die Ausrichtung der Zellstränge ist eher vertikal als horizontal zur Epidermis ausgerichtet.

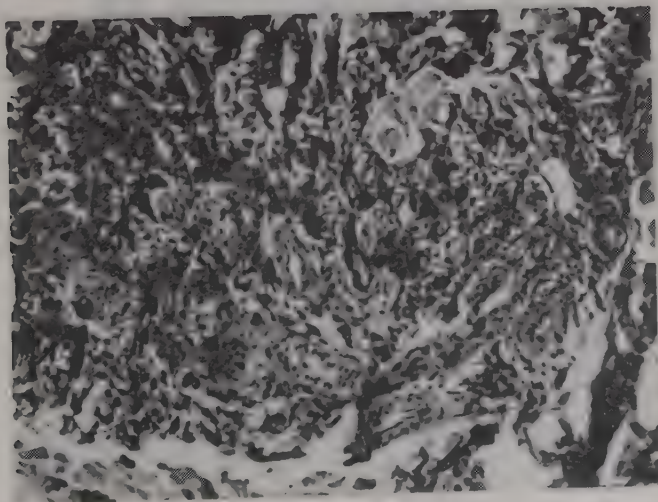
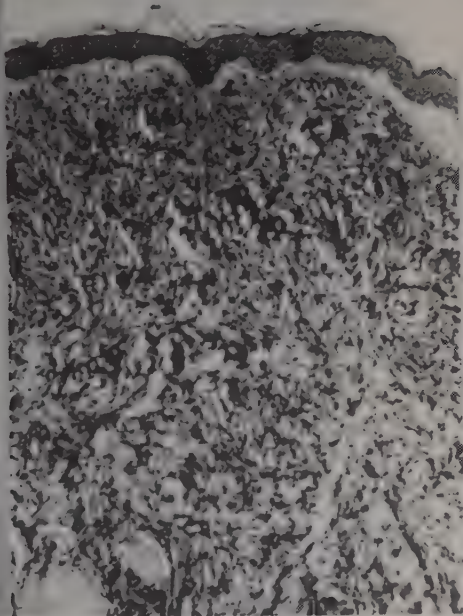
Abb. 3: Tiefer Anteil des Tumors, HE, 400 x.

Schweißdrüsen und kleine Gefäße sind durch Pigmentzellmassen komprimiert. Der Tumor ist nicht an allen Stellen scharf abgegrenzt.

Abb. 4, 5, 6: In-transit-Metastase des Tumors, HE, 400x und 1000x.

Infiltration des Fettgewebes. In Abb. 5 sind zwei Zellarten deutlich erkennbar: zentral

Zellen mit polygonalen basophilen Kernen, die vereinzelt Kernvacuolen aufweisen; peripher konzentrisch angeordnete Melanophagen und große Melanocyten.

Kasuistik 1Abb. 1Abb. 2Abb. 3

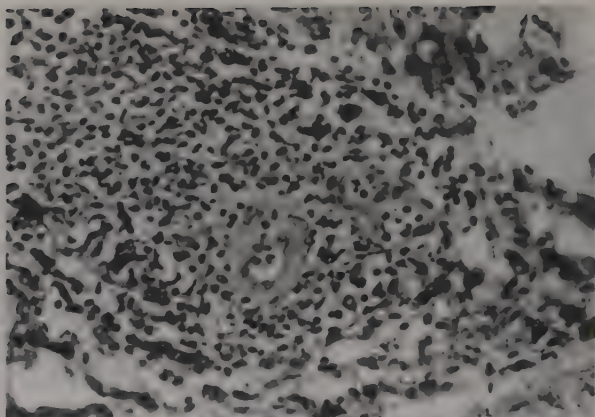


Abb. 4

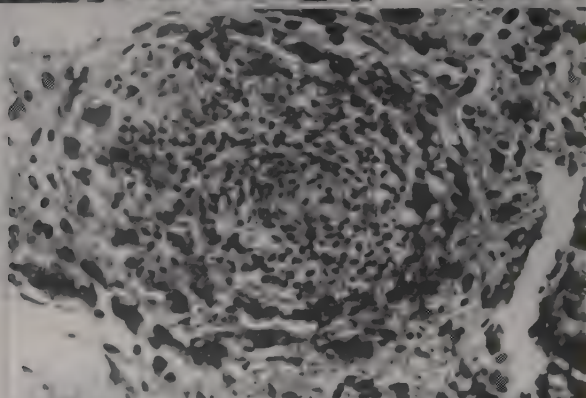


Abb. 5

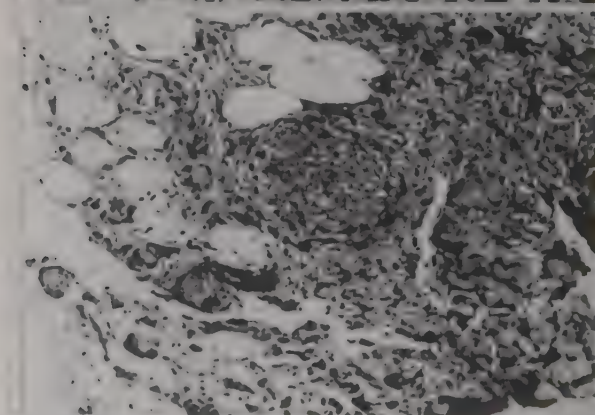


Abb. 6

Kasuistik 2: Proliferierender zellreicher BN alveolären Typs und gleichzeitig bestehendes malignes Melanom

Ein 30 jähriger Libanese arabischer Abstammung stellte sich im Juli 1982 wegen Größenwachstums und zunehmender Pigmentierung eines seit der Pubertät bestehenden, sonst symptomlosen Pigmenttumors am Gesäß vor.

Befund: (Abb. 1, Tumor A) 14 x 12 mm großer, fast kreisrunder, halbkugelig vorgewölbter Tumor von derb-elastischer Konsistenz. Haare und Hautlinienmuster erhalten, gleichmäßige Pigmentierung von braun-grauer Farbe. Um den Tumor herum 2-3mm breiter, scharf begrenzter Saum von hellbrauner Farbe. Der Tumor liegt in Höhe des Os sacrum, ca. 6cm paravertebral links. Auf dem rechten Glutäus ca. 8cm paravertebral liegt in fast gleicher Höhe ein 0,6 cm im Durchmesser großes, blauschwarzes Knötchen mit glatter, fest palpabler Oberfläche. Der Rand dieses Knötchens zeigt an einer Stelle eine etwas unscharfe Begrenzung. Die Dauer des Bestehens dieses zweiten Tumors ist nicht bekannt.

Klinische Einschätzung:

Tumor A wird aufgrund des langsamen Größenwachstums über mindestens drei Jahre und des Erhaltenseins der Hautanhangsgebilde als proliferierender blauer Naevus eingestuft.

Tumor B wird ebenfalls unter der Diagnose blauer Naevus mitexciidiert.

Histologie: Tumor A (Abb. 2): Unter atrophisch vorgewölbter Epidermis mit Abflachung der Reteleisten erstreckt sich ein nodulärer Tumor vom oberen bis in das tiefe Corium. Schmäler freier Streifen zwischen

Epidermis und Zellproliferation. Kein Anhalt für junctionale Aktivität (Serienschnitte). Bis zum mittleren Corium besteht der Tumor aus gleichförmigen, nur schwach pigmentierten Zellen, die durch feine bindegewebige Septen zu kleinen Nestern oder zu alveolären Strukturen zusammengefaßt sind.

Vereinzelte intrazelluläre Melaningranulationen identifizieren diese Zellen als Melanocyten. Stärkere Vergrößerung (Abb. 3) zeigt dicht beieinanderliegende Zellen mit basophilen, leicht pleomorphen Zellkernen und prominenten Nucleolen. Keine auffälligen Mitosen, keine Nekrosezonen. Im mittleren Corium wandelt der Tumor seine Morphe (Abb. 4): die alveolären Formationen werden durch kleine spindelige Melanocyten mit elongierten Zellkernen abgelöst; diese spindeligen Zellen liegen in verdichtetem Bindegewebe und sind teilweise zu Strängen geordnet. Die Zahl der Melanophagen nimmt zu. Der Tumor endet scharf begrenzt in Schweißdrüsenhöhe. Um die Schweißdrüsenausführungsgänge herum ist eine Verdichtung der Melanocyten und Melanophagen ohne Kompression oder Infiltration der Drüsenstrukturen zu erkennen (Abb. 5). Die Randzonen des Tumors zeigen zum einen das Wiedererscheinen der Reteleisten, zum anderen im mittleren Corium feine Stränge spindeligter Melanocyten. Randzonen und tiefer Anteil des Tumors sind mit einem Common blue Nevus vereinbar. Lentigo-simplex-artige Veränderungen der randständigen Epidermis entsprechen dem hellbraunen Randsaum. Der obere Tumoranteil zeigt das seltene Bild eines alveolären zellreichen blauen Naevus.

Tumor B: Die Histologie ergibt ein typisches malignes Melanom globoidzelligen Typs, Level III nach Clark, mit erheblicher Entdifferenzierung (Abb. 6).

Es wurde eine Nachexcision vorgenommen. Der Patient ist in laufender Nachbeobachtung und bisher beschwerdefrei.

Bildlegenden zur Kasuistik 2:

Abb. 1: Klinisches Bild des Tumors A auf dem linken Glutäus: 1,4 x 1,2 cm groß, halbkugelig vorgewölbt, praller Tumor von braun-grauer Farbe mit 2-3 mm breitem hellbraunem Randsaum. Haare und Hautfelderung über dem Tumor erhalten.

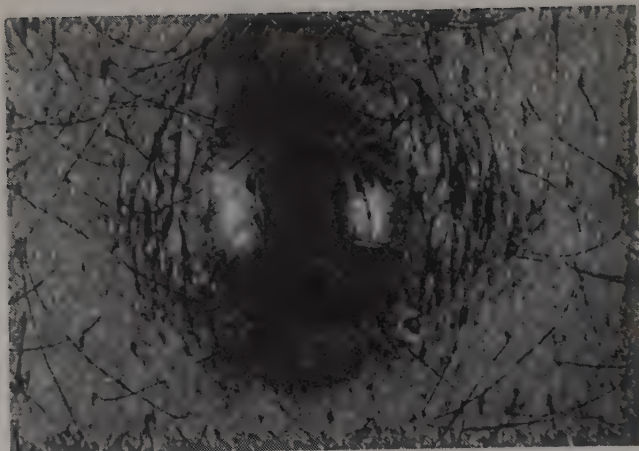
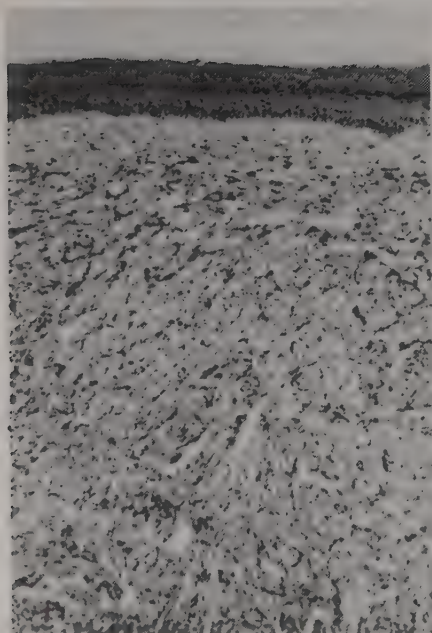
Abb. 2: Übersicht des Tumors A, HE, 250x.
Schmaler freier Streifen über der atrophisch vorgewölbtten Epidermis. Alveoläre Formationen aus hellen Zellen im oberen und mittleren Corium.

Abb. 3: Oberer Tumoranteil, Vergrößerung 400 x, HE.
Dicht beieinander liegende Zellen mit ovalären und polygonalen Zellkernen und prominenten Nucleoli. Feine bindegewebige Septen zwischen den Zellen. Keine Mitosen, keine Nekrosezonen.

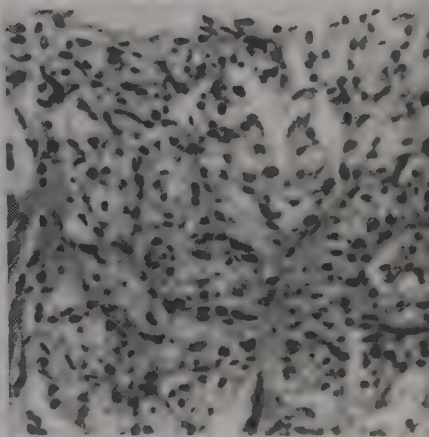
Abb. 4: Wandlung des Zellbildes im mittleren Corium, HE, 250x. Oben im Bild noch alveolär angeordnete, helle Zellen - unten spindelige Zellen in bündelartig arrangiertem Bindegewebe.

Abb. 5: Untere Begrenzung des Tumors, HE, 250 x.
Schweißdrüsenausführungsgänge unversehrt. Das Zellbild entspricht hier einem Common BN.

Abb. 6: Tumor 8, Übersicht, HE, 250 x.
Globoidzelliges, entdifferenziertes malignes Melanom.

AbbAbb. 2

Kasuistik 2

Abb. 3

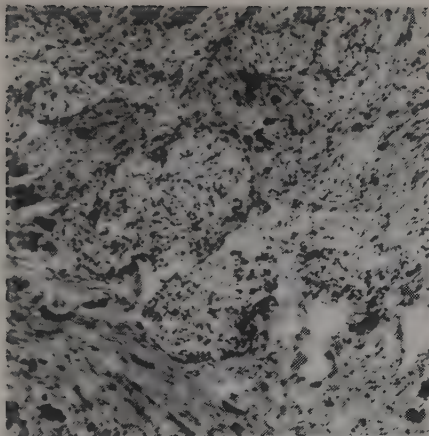


Abb. 4

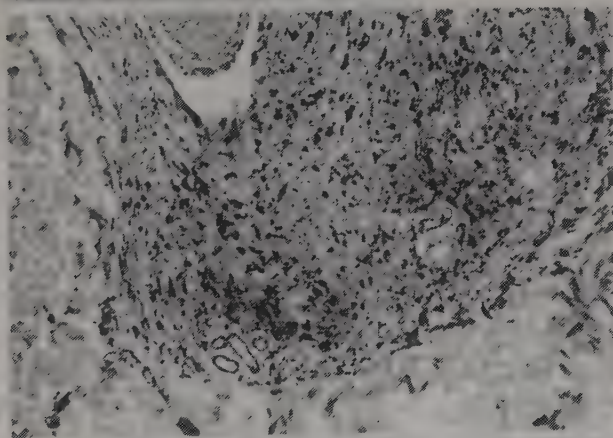


Abb. 5

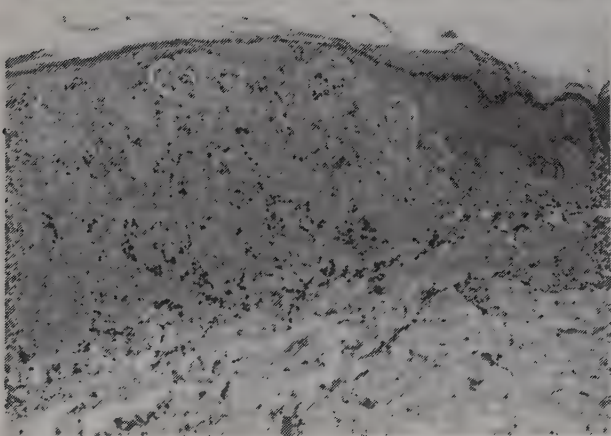


Abb. 6

Kasuistik 3: Atypischer corialer pigmentierter Tumor

Eine 72jährige Patientin stellt sich im Januar 1982 wegen eines seit 6 Monaten bemerkten dunkelblauen Knötchens auf der rechten Wange vor, welches ihr sonst keine Beschwerden verursachte.

Befund: 0,4cm im Durchmesser, größer, gut palpabler, nur mäßig derber und leicht vorgewölbter Tumor von dunkelblauer Farbe. Umgebung unauffällig, keine Lymphknoten tastbar. Am übrigen Integument keine bemerkenswerten Pigmentmale. Eine Excision wurde unter der klinischen Diagnose "Naevus coeruleus" und zum Ausschluß eines malignen Melanoms oder einer Melanommetastase vorgenommen.

Histologie: Unter einer normalen, leicht abgeflachten Epidermis und einem deutlichen bindegewebigen Grenzstreifen liegt im Corium eine knotig abgesetzte Zellproliferation, die zu den Seiten hin diffus ausläuft (Abb. 1). Im oberen und mittleren Corium besteht sie aus globoiden Zellen, die wie syncytial aneinandergelagert sind und die vereinzelt kleine Nester aus 5 - 8 Zellen bilden (Abb. 2).

Melaninpigment ist feingranuliert in diesen Zellen zu finden, häufig liegt es jedoch in Form großer plumper Pigmentkonglomerate zwischen den Zellen (Abb. 3). Zur Tiefe hin nimmt der Pigmentgehalt des Tumors zu. Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 3) erkennt man eine Pleomorphie der ovoiden bis fusiformen Zellkerne, die auch unterschiedlich stark angefärbt sind. In den blässeren Zellkernen sind die Nucleolen deutlich. Viele der Zellen zeigen eine niedrige Kern-Plasma-Relation; doppelkernige Zellen fallen auf. An das oben beschriebene Zellbild schließt sich im tiefen Corium ein bis an die Subcutis-

grenze reichendes, sehr dichtes lymphocytäres Infiltrat an, welches Melaninkonglomerate und einen Bezirk aus Zellen mit hellen, ovalären Kernen eng umschließt. Diese Zellen zeigen insgesamt weniger Pleomorphie als die Zellen im oberen Anteil des Tumors (Abb. 4).

Nekroseareale sind nicht zu finden.

Histologische Bewertung: Verdacht auf atypischen zellreichen BN mit Immunreaktion. Ein kombinierter Tumor aus intradermalelem NZN (oben) und zellreichem BN (unten) mit Proliferation ist nicht auszuschließen. Der Verdacht auf eine Melanommetastase kann nicht endgültig ausgeräumt werden.

Verlauf: nach einfacher Excision ist die Patientin bisher ohne Rezidiv und beschwerdefrei.

Bildlegenden zur Kasuistik 3:

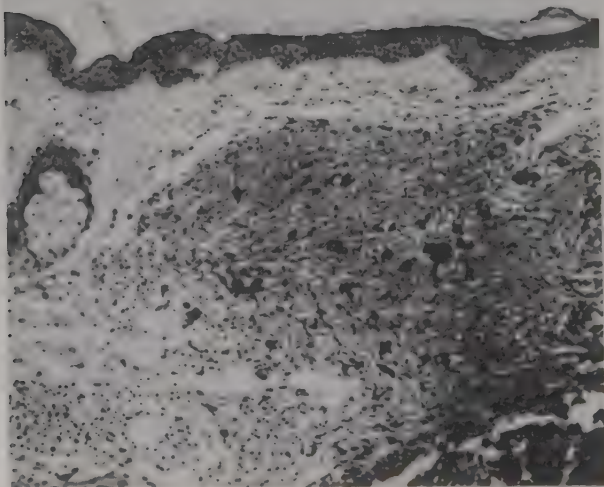
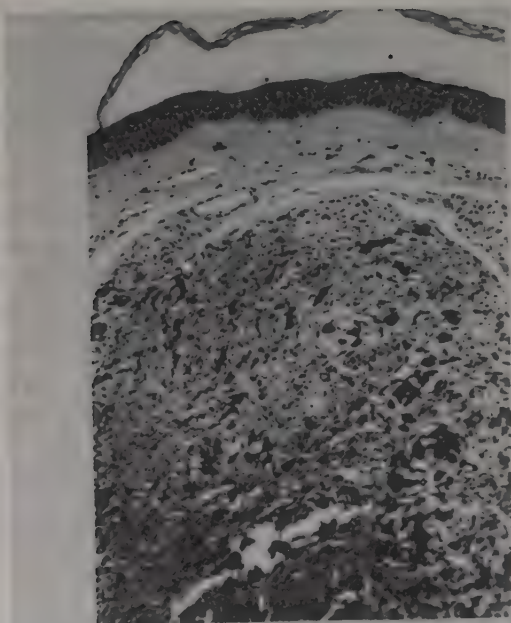
Abb. 1: Oberer Anteil des Tumors, HE, 250x.

Deutlich freier Streifen unter der Epidermis. Diffuses Auslaufen der Zellproliferation im Randbereich. Dicht beieinanderliegende Zellen; klumpige Pigmentschollen.

Abb. 2: HE, 250 x. Nesterformationen rechts oben im Bild erkennbar. Erweiterte Gefäße im oberen Corium. Zunahme des Pigmentes zur Tiefe hin- und unregelmäßige, grobe Pigmentablagerung.

Abb. 3: Vergrößerung, HE, 1000x. Deutliche Zell- und Kernpleomorphie, doppelkernige Zellen, niedrige Kern-Plasma-Relation, feines Pigment in den Zellen, grobe Pigmentschollen extrazellulär.

Abb. 4: HE, 400x. Tiefer Tumorbezirk, unteres Corium. Dichtes lymphocytäres Infiltrat umschließt die Tumorzellen. (→). Schweißdrüsenausführungsgänge unversehrt.

Kasuistik 3Abb. 1Abb. 2

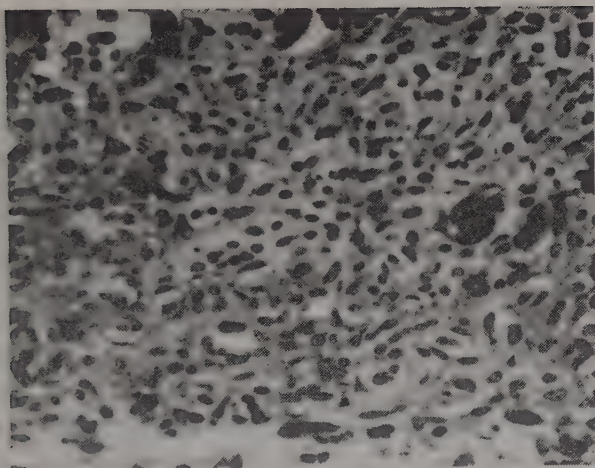


Abb. 3

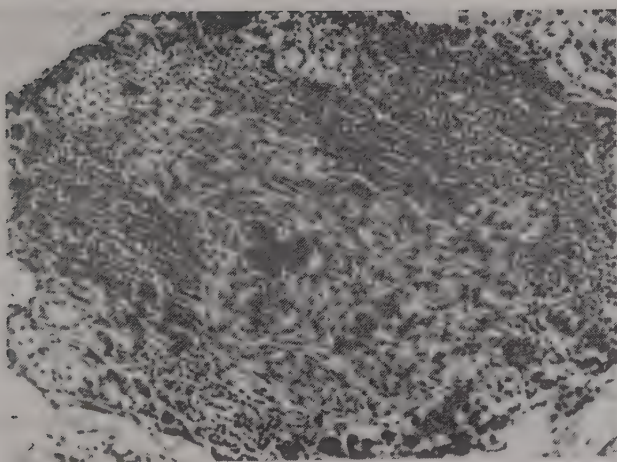


Abb. 4

Kasuistik 4: Abortiver Ota-Naevus mit assoziiertem homolateralem Kleinhirntumor

Eine 46jährige deutsche Patientin wurde im August 1983 wegen einer dezenten graubläulichen Verfärbung in der Umgebung des rechten Ohres vorgestellt. Diese Pigmentierung retroauriculär und am äußeren Gehörgang war anamnestisch unverändert seit dem 20. Lebensjahr bekannt; ebensolange bestand eine deutliche Hörminderung des rechten Ohres. Die Hals-Nasen-Ohren-Abteilung hatte eine bläuliche Pigmentierung des inneren Gehörganges und des Trommelfelles bestätigt. Klinisch wurde die Hautveränderung als abortive Form eines Ota-Naevus bewertet, und eine Probeexcision wurde vorgeschlagen. Abb. 1 zeigt die diskrete graue Fleckbildung hinter dem Ohr mit einem kleineren schwärzlichen Flecken in der Mitte.

Wegen der rasch progredienten neurologischen Symptomatik (Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelattacken, seit 14 Tagen Doppelbilder) kam es nicht mehr zu der Hautentnahme.

Verlauf: Im September 1983 wurde die Patientin an einem Kleinhirntumor operiert. Intraoperativ fielen den Neurochirurgen zahlreiche stippchenförmige, pigmentierte Ablagerungen sowohl auf dem Schädelknochen, als auch im Bereich der Dura auf. Ein pflaumengroßer Tumor saß breitbasig auf der Dura mater zwischen seitlicher Begrenzung des Hinterhauptloches und des Porus acusticus internus auf und war partiell mit der basalen Hirnnervengruppe verwachsen.

Im Schnellschnittverfahren wurde ein Meningeom mit Melanomanteilen diagnostiziert.

Der ausführliche Histologiebefund der Neuropathologie beschreibt einen knotigen, mittelgradig fasciculär

strukturierten Tumor. Die vorwiegend diffus liegenden Zellen sind vereinzelt deutlich perivascularär arrangiert. Der hochgradig zellhaltige Tumor zeigt vereinzelte hämorrhagische Areale. Retikulin- und Kollagenfasern sind vor allem in Duranähe vermehrt. Die Einzelzellen besitzen wenig Cytoplasma, das vereinzelt vacuolisiert erscheint. Die Kerne sind relativ groß und von runder oder ovaler Form, sie sind nur gering pleomorph. Teilweise sind die Nucleoli prominent, vereinzelt werden typische Mitosefiguren beobachtet. In allen Teilen des Tumors finden sich isolierte melaninhaltige Zellen oder kleine Grüppchen von Melanocyten oder Melanoblasten. Auch pigmentierte Makrophagen sind im Tumorgewebe diffus verstreut. Die pigmentierten Anteile der Dura zeigen gleichartige Melanoblasten. Die Beurteilung lautete: Melaninpigmentiertes Meningeom (Meningeoma melanicum).

In einem kurzen Nachsatz setzte der Neuropathologe diesen Tumor mit einem meningealen Melanom gleich und wies auf die schlechte Prognose hin. Eine gleichzeitige histologische Untersuchung der verfärbten Hautanteile ist nicht vorgenommen worden.



Kasuistik 4

Kasuistik 5: Pigmentreicher blauer Naevus

18jährige türkische Patientin mit Tumor auf der linken Wange, welcher seit ca. 10 Jahren besteht und keine Beschwerden verursacht. Entfernung aus kosmetischen Gründen unter der klinischen Diagnose "blauer Naevus".

Abb. 1: 0,5 cm großer, dunkelblauer, scharf begrenzter Tumor mit glatter Oberfläche auf der linken Wange. Mittlere Konsistenz, keine Umgebungsreaktion.

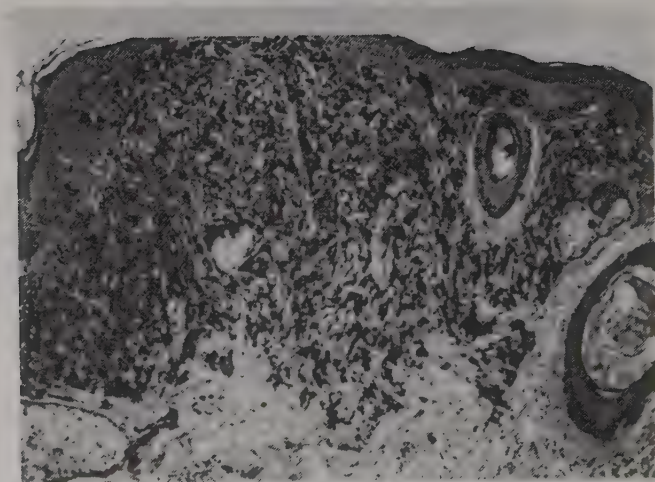
Abb. 2: Histologie des Tumors, Übersicht, HE, 250x. Extreme Abflachung der Reteleisten. Kein bindegewebiger Grenzstreifen zur Epidermis erkennbar, aber nirgends funktionale Aktivität. Hautanhangsgebilde unversehrt. Extremes Pigmentreichtum (vgl. Kasuistik 1, maligner BN, Abb. 2).

Abb. 3: Vergrößerung, HE, 400x.

Tiefer Anteil des Tumors: abruptes Ende in Höhe der Talgdrüsen. Im tieferen Corium sind keinerlei Tumorteile mehr zu finden. Der Pigmentreichtum macht eine Charakterisierung der Einzelzellen unmöglich. Nur ganz vereinzelt sind kleine basophile Zellkerne und prominente Nucleoli erkennbar.

Abb. 4: Mikrophotographische Aufnahme des Tumors: Vergrößerung: 13x, Zeiss-Auflicht-Operationsmikroskop. Aufnahme in vivo. Man erkennt erhaltenes Hautlinienmuster, deutliche Follikelmündungen. Insgesamt unscharf dargestelltes Tumorbild, so daß kein Anhalt für intra-epidermale Komponente besteht.

Histologische Bewertung: sehr pigmentreicher BN in ungewöhnlicher Tiefenlokalisation (nur im oberen Corium!). Differentialdiagnostisch kommt ein extrem pigmentierter intradermaler Naevuszellnaevus in Betracht.

Kasuistik 5Abb. 1Abb. 2

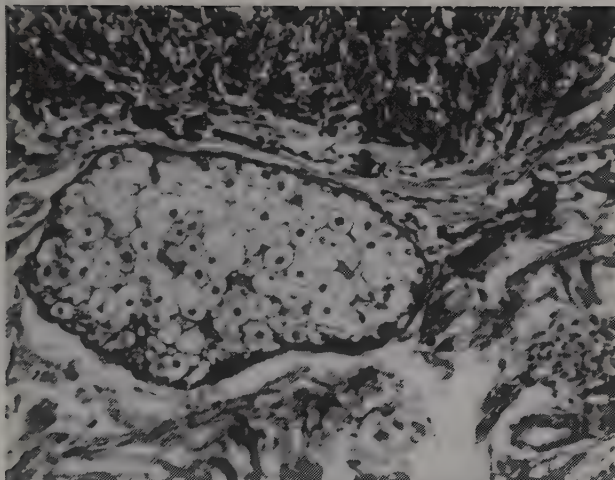


Abb. 3

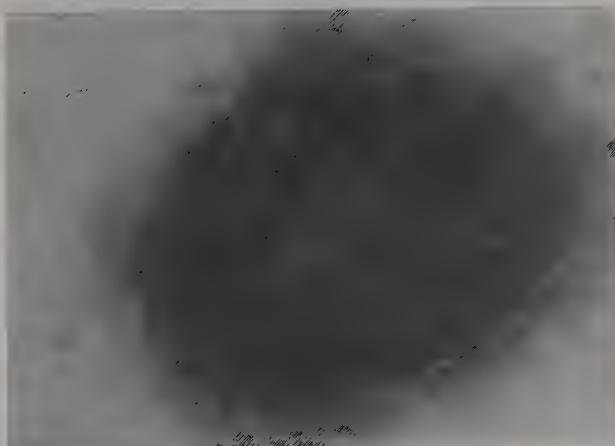


Abb. 4

Kasuistik 6: Atypischer zellreicher blauer Naevus

24-jähriger jugoslawischer Patient mit seit Kindheit bestehendem, blau-schwarzem Tumor auf dem rechten Oberarm. Anamnestisch langsames Wachstum in den letzten zwei Jahren, sonst keine Beschwerden. Klinische Diagnose: "pigmentierter Tumor".

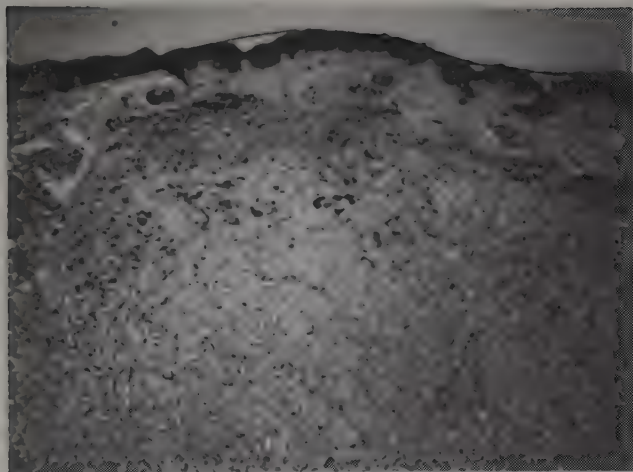
Befund: Tumor von 0,7 x 0,5 cm Größe, Oberfläche glatt, einzelne Haare sichtbar. Bei Excision reicht das Pigment bis zur Subcutis.

Abb. 1: Übersicht des Tumors, oberes und mittleres Corium, HE, 250x. Vorgewölbte, etwas abgeflachte Epidermis und freier Bindegewebsstreifen. Darunter sehr dichte Zellproliferation, die bis zur Subcutis reicht. Keine Nesterbildung, nur angedeutet alveoläre Strukturen im oberen Bereich; syncytiale Zusammenballung der Zellen mit geringem interzellulärem Stroma. In der Übersicht eher monomorphes Zellbild.

Abb. 2: Vergrößerung, HE, 400 x.

Es fallen große, strotzend gefüllte Blutgefäße im oberen und mittleren Corium auf. Die Tumorzellen haben ein helles Cytoplasma und rundliche bis ovale Kerne. Vereinzelt besteht eine niedrige Kern-Plasma-Relation (—→). Es fallen auch vacuolige Kernveränderungen (★—→) und vereinzelt normale Mitosen auf. Kein lymphocytäres Infiltrat. Die Hauptmenge der groben, teilweise extrazellulären Melaninablagerungen befinden sich im unteren Corium und an der Grenze zur Subcutis.

Histologische Bewertung: zellreicher BN mit cytologischen Auffälligkeiten und Gefäßreichtum.

Abb. 1Abb. 2

Kasuistik 7: stark pigmentierter Common BN

45jährige, türkische Patientin mit blau-schwarzem, relativ derbem Tumor über dem linken Handgelenk radial. Der Tumor ist 0,6 cm im Durchmesser groß, von glatter Oberfläche, unbehaart. Er besteht seit ca. 6 Jahren.

Abb. 1: Übersicht, HE, 250 x.

Unter abgeflachter Epidermis liegt ein nur schmaler Streifen freien Bindegewebes, darunter ein pigmentreicher Tumor mit feiner fasciculärer Architektur des bindegewebigen Stromas. Die Pigmentzellen und das kollagene Gewebe bilden strähnige, ineinander verflochtene Züge.

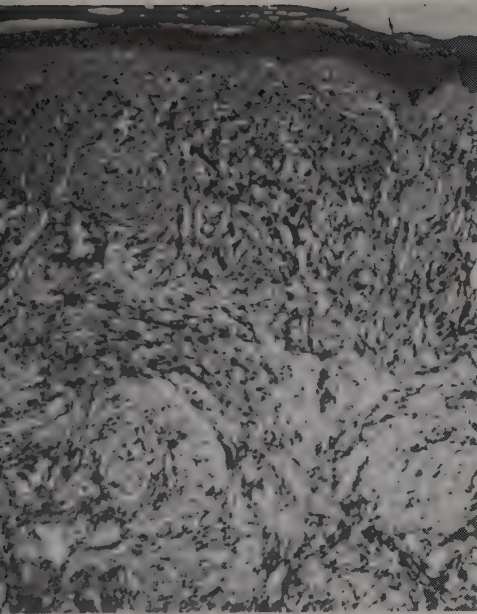
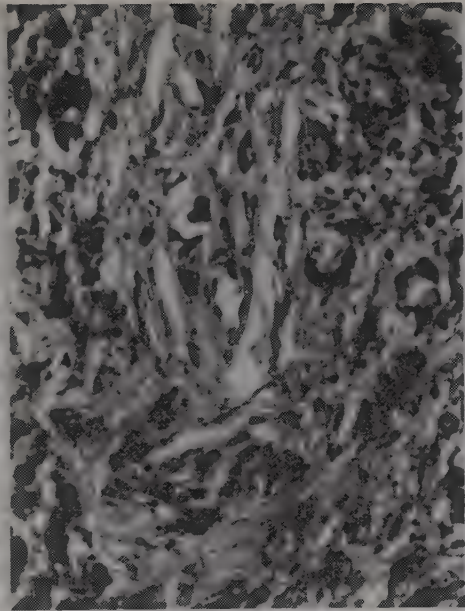
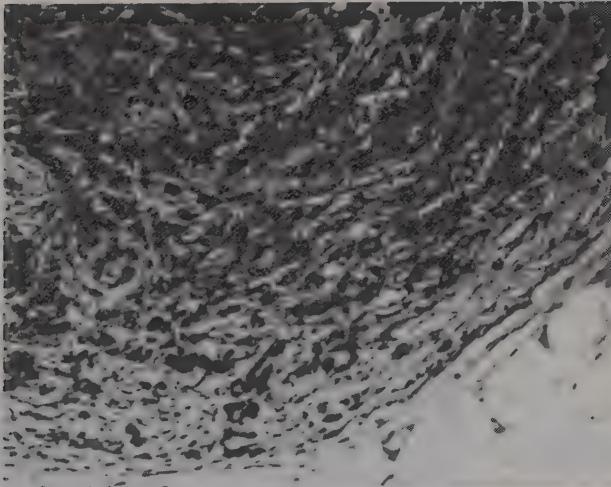
Abb. 2: Tumoranteil an der Corium/Subcutisgrenze, HE, 400x.

Zur Tiefe hin nimmt der Pigmentreichtum und der Anteil an Melanophagen am Zellbild noch zu. Zwischen den scholligen Pigmentmassen sind kleine, einheitlich spindelige, basophile Zellkerne erkennbar. Die Begrenzung zur Subcutis ist scharf, obwohl keine Kapselstruktur vorliegt (vergl. Kasuistik 1, Bild 2 und Bild 3).

Abb. 3: Ausschnitt, HE, 1000x.

Unter den groben Pigmentschollen sind Zellcharakteristika nicht mehr genau auszumachen. Das Bindegewebe ist in Form feiner Trabekel erhalten.

Histologische Einschätzung: BN vom Common Type mit starkem Pigmentreichtum. Auch in Serienschnitten kein Anhalt für pigmentarme, zellreiche Bezirke.

Kasuistik 7Abb. 1Abb. 2Abb. 3

Kasuistik 8: Spindelzelliger intradermaler Pigmenttumor

57jähriger, deutscher Patient mit einem Pigmenttumor von 0,8 cm im Durchmesser am Gesäß. Der Tumor ist dem Patienten erstmals vor 6 Monaten aufgefallen. Kein Juckreiz, keine Blutung, unauffällige Umgebung.

Klinische Diagnose: blauer Naevus. Differentialdiagnose: thrombosiertes Hämangiom.

Abb. 1: Übersicht vom oberen und mittleren Corium, HE, 250 x.

Epidermis intakt. Reteleisten erhalten. Dicht darunter Tumorzellproliferation aus spindeligen Zellen mit basophilen Kernen, die bis an die Subcutis reicht. Angedeutet wirbelige Struktur des Bindegewebes, jedoch keine feine fasciculäre Architektur. Keine Infiltrate, keine Nekrosen, keine auffälligen Mitosen erkennbar. Gefäßreichtum.

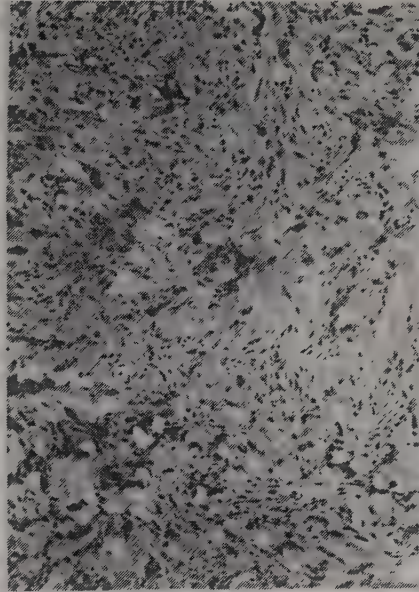
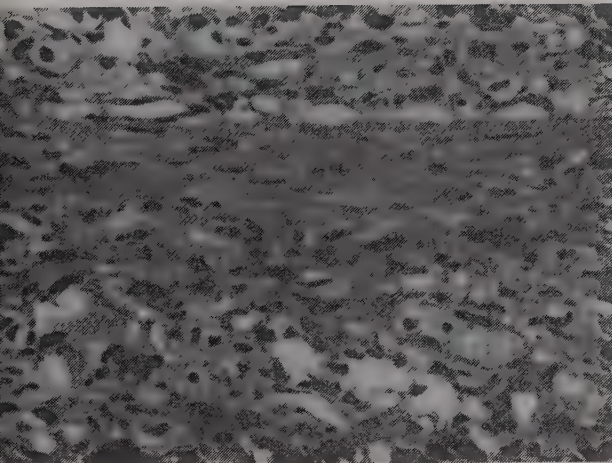
Abb. 2: Vergrößerung, HE, 400x.

Das dermale Bindegewebe ist diffus von den spindeligen Zellen durchsetzt, Zellkerne schmal, basophil, spindelig bis polygonal, vereinzelt auch Kernvacuolen (→).

Abb. 3: Vergrößerung, HE, 1000x.

Das Cytoplasma der Zellen ist nicht scharf abgrenzbar, es wirkt zum Teil gebläht (→). Polymorphie der Kerne; Melaninpigment ist in feiner und grober Ablagerung zu erkennen; der Großteil des Pigments befindet sich im unteren Corium und an der Subcutisgrenze.

Histologische Bewertung: spindelzelliger intradermaler Naevus mit cytologischen Auffälligkeiten - BN vom Cellular Type? Spindelzell-Naevus?

Kasuistik 8Abb. 1Abb. 2Abb. 3

V. DISKUSSION

Die blauen Naevi gelten allgemein als benigne Hauttumoren und werden deshalb wenig beachtet. Eine zuverlässige Aussage über ihr Vorkommen in der Bevölkerung ist nicht zu machen, da die Dunkelziffer dieser Tumoren sehr groß ist. Aufgrund ihrer unscheinbaren Größe, ihrer Symptomlosigkeit oder wegen Verwechslung mit Fremdkörpereinsprengungen werden sie von ihren Trägern oft nicht beachtet (69). Auch werden sie trotz des andersartigen Farbtones mit den üblichen Naevuszellnaevi gleichgesetzt. Verglichen mit diesen kommen sie aber ungleich seltener vor. Im untersuchten Material waren sie ein Drittel mal so häufig wie die im gleichen Zeitraum beobachteten malignen Melanome; im Vergleich zu den in der Untersuchungsperiode excidierten NZN machten die BN nur ca. 2,8% aus.

Dunkelhäutige Rassen sollen nach Délaçrétaz häufiger BN aufweisen als die hellhäutigen (15). Der Ausländeranteil im untersuchten Kollektiv betrug 17,4%, wobei im Berliner Raum ein großer Bevölkerungsanteil aus den Mittelmeerländern stammt.

26% der excidierten BN waren Nebenfunde; die übrigen Patienten waren wegen des Pigmentmales von selbst zur Untersuchung gekommen oder wurden von ihren Hausärzten zur Abklärung überwiesen. Wie häufig die BN letztlich nur dermatologische Nebenfunde sind, geht eindrucksvoll aus der Arbeit von Dorsey und Montgomery hervor: unter 165 von ihnen untersuchten BN waren nur 7 der Grund des Aufsuchens der Klinik gewesen (17).

Die Diagnosestellung eines malignen blauen Naevus an unserer Klinik im Jahr 1979 war nicht nur der Anlaß dieser Arbeit, sondern führte in den darauffolgenden Jahren zu einem Anstieg der prozentualen Häufigkeit

diagnostizierter BN. Die Excisionszahlen allein spiegeln also sicher nicht die Prävalenz der blauen Naevi wieder: gezielte Reihenuntersuchungen in verschiedenen Lebensaltern wären allein in der Lage, hier zuverlässige Aussagen zu schaffen.

Im Allgemeinen handelt es sich um erworbene Tumoren (1,25), wenngleich in einzelnen Kasuistiken BN beschrieben sind, die seit Geburt bestanden (5,17,19). In einer Studie über Naevi bei Kindern fanden Stegmaier und Montgomery bei 459 untersuchten Kindern keinen einzigen BN (68). Wir konnten einen 2-jährigen Jungen mit einem typischen blauen Naevus links präauriculär beobachten; der Tumor bestand seit 6 Monaten, war 0,3 cm im Durchmesser und zeigte nun keine weitere Proliferation. Eine Excision erfolgte vorerst nicht (vergl. Bildanhang, klinische Abbildungen).

Die Manifestation nach der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter wird am häufigsten angegeben. Im eigenen Kollektiv waren die Aussagen über die Dauer des Bestehens erstaunlich ungenau, so daß dazu keine Auswertung vorgenommen wurde. Präzise Angaben konnten vor allem bei den auffälligen BN gemacht werden, so daß in den Kasuistiken im Ergebnisteil B konkretere Informationen vorliegen.

Der prozentuale Anteil der Subtypen des BN ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Die zellreiche Variante des Tumors ist mit rund 15 % vertreten, wenn man die Combined Nevi mit zellreichem Anteil addiert. Gartmann beobachtete in 15 Jahren 79 Common BN und 28 CBN (25), was einem CBN-Anteil von 26,1% entspricht. Dieser wenig bekannte Subtyp des BN ist somit keineswegs selten und histologisch besonders wichtig. Im Gegensatz zur Beschreibung von v. Albertini (1), der "zellreich"

mit einem größeren Zellgehalt der Tumoren gleichsetzt, wurden in der vorliegenden Arbeit nur jene Tumoren als zellreich bezeichnet, die sich gegenüber dem Common BN durch morphologisch andersartige Zellen auszeichneten. Die Erkennung der CBN-spezifischen Zellbezirke setzte manchmal Serienschnitte voraus, die von den größeren Tumoren (größer als 0,7 cm im Durchmesser) angefertigt wurden. Bei einigen Präparaten blieb die Einordnung in "zellreich - nicht zellreich" dennoch schwierig, so daß ein subjektiver Faktor in diese Bewertung eingeht. Die Einführung eines weiteren Terminus, also z.B. die Beschreibung eines "Mischtyps" oder einer "Übergangsform" zwischen Common BN und CBN, wäre sicher nicht sinnvoll, sondern würde weitere Verwirrung in der komplexen Histologie des BN schaffen. Mehrere Autoren postulieren einen Übergang von der zellreichen zur gewöhnlichen, fibrotischen Form (49, 70).

Mischformen mit anderen Tumoren existieren beim BN in vielfältiger Form. Schon der Erstbeschreiber Tieche (69) wies auf fibromatöse und myomatöse Elemente im BN hin und vermutete die mögliche Koinkidenz von BN und NZN. 1912 konnten Dubreuilh und Pethges (18) als erste einen Fall von kombiniertem intradermalem NZN und BN beschreiben. Diese Kombinationsnaevi verleiten durch ihren braun-schwarzen Farbton und durch die eher unscharfe Randbegrenzung besonders leicht zur Verwechslung mit einem malignen Melanom, auch sind die histologischen Bilder durch junktionale Veränderungen kompliziert. Gartmann (27) konnte 79 Fälle von kombinierten Naevi untersuchen; in 25,3% dieser Fälle wurde klinisch ein MM vermutet, in 45,6% ein NZN oder ein BN erwogen, und in 12,6% ein kombinierter Naevus diagnostiziert. Wir fanden in unserem Kollektiv Combined Nevi in 7,9% der Fälle. Klinisch wurden sie als NZN

oder BN eingeschätzt, ein kombinierter Naevus wurde nicht diagnostiziert (vergl. Tab. 14).

In 4 Fällen handelte es sich um junktionale, in 3 Fällen um Compound-Naevi, die einem zellreichen oder einem Common-BN überlagert waren. Die Patienten mit Combined Nevi kamen früher zur Excision als die übrigen Patienten mit BN - diese Tatsache mag für ein beunruhigenderes klinisches Aussehen sprechen. Unter den 7 Fällen waren 5 Männer und nur 2 Frauen - der Literatur nach überwiegt aber auch beim Kombinationsnaevus das weibliche Geschlecht (27,43). Außer Gartmann und Dubreuilh (27,18) berichteten noch Allen (2,4), Leopold und Richards (43), sowie Korting über kombinierte Naevi (39). Nach Allen ist die Kombination eines rein intradermalen NZN mit einem BN die seltenste. Das Vorkommen blauer Naevi innerhalb kongenitaler Riesennaevi ist dagegen geläufiger; in solchen Fällen sind mehrfach maligne blaue Naevi beobachtet worden (58, 29).

Anhand der kombinierten Naevi stellt sich die Frage nach der Herkunft der BN-Zellen. Dieses Problem ist bis heute nicht endgültig geklärt worden. Die drei wichtigsten Theorien, die aber alle nicht allen Subtypen des BN genügen, sind im folgenden kurz zusammengefaßt:

1. Direkte Abstammung aus der Neuralleiste:

Diese Theorie bezieht sich insbesondere auf die Zellen des Common BN. der BN wird als hamartöse Entwicklung dermalen Melanoblasten aufgefaßt, welche während der Embryonalperiode in der 8. - 10. Schwangerschaftswoche in Richtung der Epidermis gewandert sind und aus ungeklärten Gründen diese Wanderung nicht abgeschlossen haben. Leopold und Richards (42,43) führten diesbezüglich Serienschnitte an der Haut menschlicher Foeten durch, die sie mit der Versilberungstechnik auf Anzahl und Lokalisation der Melanoblasten in den verschiedenen Embryonalstadien untersuchten. Es ließ sich daraus

ableiten, daß eine Wanderung der Pigmentzellen vom Neuralrohr aus in craniocaudaler Richtung zur Epidermis stattfindet, und daß es dabei auch zur Vermehrung und funktionellen Ausdifferenzierung der Zellen kommt. Für den NZN dagegen nehmen die Autoren (42, 4) eine spätere Entwicklung aus basalen, epidermalen Melanocyten an. Ein Phänomen der Abtropfung, wie es im Lauf des Lebens beim NZN vorkommt, wird für den BN abgelehnt (24, 4). Aus der Theorie der embryonalen Wanderung ausgehend vom Neuralrohr läßt sich gut die Prädilektion der BN für die dorsalen Achsenlinien des Stammes und der Extremitäten, sowie das vereinzelt segmentale Vorkommen (56, 33, 65, 72) ableiten. Auch bei 9 Monate alten Foeten findet man noch Reste dermalen Melanoblasten an den Stellen, wo im späteren Leben bevorzugt blaue Naevi auftauchen.

Nicht mit dieser Theorie vereinbar bleiben die beschriebenen extracutanen, visceralen BN, z.B. der Endocervix, der Prostata und des Samenleiters (8, 9, 10, 34, 35, 57, 71).

2. Wanderung der Melanoblasten einerseits mit dem Mesoderm, andererseits mit dem Ektoderm bzw. Neurektoderm. Diese duale Wanderungstheorie kann auch das Auftreten extraintegumentaler BN erklären. In Abwandlung dazu formulierte Masson (44) seine Theorie der Abstammung der dermalen Melanocyten von neuralen Elementen im Bindegewebe, z.B. von peri- oder endoneuralen undifferenzierten Stammzellen. Diese Theorie, welche sich vor allem auf die Zellen des CBN bezieht, stützt sich auf deren Ähnlichkeit mit Zellen der Schwann'schen Nervenscheiden. Außerdem finden sich in manchen BN stark vermehrte feine Hautnerven, was zu der Namensgebung "Neuronaevus bleu (Masson)" führte. Die Experimente von Nakai und Rappaport an Carcinogen-induzierten blauen Naevi beim syrischen Hamster (51) scheinen die Entstehung der BN-Zellen aus dermalen neuralen Struktu-

ren zu bestätigen. Es konnten aber nie direkte Übergänge zwischen BN-Zellen und neuronalen Zellen dargestellt werden. Die beim Hamster experimentell erzeugten BN zeigen Tumorzellaggregate vor allem in der Umgebung der Haarfollikel, einer Region, die stets besonders dichte Nervennetze besitzt. Auch bei unbehandelten Versuchstieren konnten in der Nähe der Haarfollikel vereinzelte melanocytäre Pools gefunden werden, von denen das carcinogen-stimulierte Wachstum möglicherweise ausgeht. In Bezug auf Wachstumsgeschwindigkeit, Größe und Metastasierung zeigten die experimentellen Tumoren ein den blauen Naevi des Menschen analoges Verhalten.

Hernandez (31) weist auf einen möglichen Ursprung beider Zellarten, sowohl der Melanoblasten, als auch der Schwannzellen, aus dem selben Streifen der Neuralleiste hin, was ihre morphologischen und teilweise auch funktionellen Ähnlichkeiten erklären könnte.

3. Die letzte Theorie beschreibt eine mögliche epidermale Herkunft der BN-Zelle und stützt sich in erster Linie auf die Beobachtung der Combined Nevi. Auch die Nähe der BN-Zellen zu den Haarfollikeln könnte auf einen epidermalen Ursprung aus der Follikelscheide hinweisen. Diese Theorie ist jedoch von der Mehrzahl der Autoren am wenigsten favorisiert.

Folgt man der Definition Fitzpatrick's (22), jede Zelle, welche in der Lage ist, selbst Melanin zu synthetisieren, als Melanocyten zu bezeichnen, so muß festgehalten werden, daß unabhängig von seinem Ursprung der BN ein melanocytärer Tumor ist, und daß sich daraus allein schon ein gewisses malignes Potential ableiten läßt.

Cramer (12) bemerkt zu den verschiedenen Entstehungstheorien der BN-Zelle: "Versuche, aus einem rein mor-

phologischen Befund - und dazu noch ohne Verlaufsbiopsien - eine genetische Aussage herzuleiten, sind immer sehr problematisch und fußen sehr stark auf dem Boden einer rein gedanklichen Konzeption".

Wichtiger als die Klärung der Herkunft des BN ist deshalb die Kenntnis seiner klinischen und histologischen Parameter.

Das Geschlechtsverhältnis der BN in unserem Kollektiv bestätigte das bekannte Überwiegen der Frauen (Frauen : Männer = 1,6 : 1). Nur in der Gruppe der Combined Nevi überwogen die Männer, was angesichts der geringen Fallzahlen (n=7) nicht relevant ist (wie bereits erwähnt sind nach der Literatur auch in dieser Gruppe die Frauen häufiger betroffen).

Die meisten Autoren (25, 17, 42, 15) führen das vermehrte Vorkommen bei Frauen auf größeres Körperbewußtsein und kosmetisches Interesse zurück. Berücksichtigt man, daß auch bei vielen anderen Pigmentanomalien und -tumoren, so beim MM, NZN und beim Ota-Naevus, das weibliche Geschlecht bevorzugt ist, so ist eine genetisch fixierte oder hormonell beeinflusste Prädisposition ebenso wahrscheinlich.

Die Größe der BN liegt in der Mehrzahl der Fälle nur zwischen 0,3 - 1cm. Rodriguez und Ackerman (60) fanden 81% der von ihnen untersuchten BN kleiner als 1cm und ermittelten eine durchschnittliche Größe von 0,57cm für den BN vom Common Type. Im eigenen Untersuchungsgut blieben 81% aller BN unter 0,5cm.

Einen CBN kann man ab einer Größe von 1cm im Durchmesser annehmen (25, 60). Aber auch kleinere Tumoren können vom zellreichen Typ sein. Die Durchschnittsgröße der CBN liegt bei 1,76 cm (60); besonders große BN werden als "Giant BN" bezeichnet, eine klare Größen-

definition liegt in der Literatur dafür nicht vor. Auch der sogenannte "Plaque-type-BN" - von Degos als "Névus bleu en nappe étendue" bezeichnet (56, 33) - überzieht mehrere Quadratcentimeter. Falls er nicht von typischer blauer Farbe ist, kann diese seltene BN-Form besonders mit einem SSM verwechselt werden. Die Plaque-type -BN können bogige Ränder und kleine Ausläufer oder Satellitenknötchen aufweisen. Wir beobachteten einen derartigen BN als Nebenbefund bei einer 30jährigen Koreanerin. Der 4,5 x 2,5 cm große Tumor bestand seit Geburt, war von typischer hellblauer Farbe mit weißlichen Zonen und an der lateralen Thoraxwand gelegen (vergl. Bildanhang, Klinische Abbildungen).

Die große Variationsbreite im Farbton der BN hängt von ihrer Tiefenlage in der Dermis und vom Vorhandensein oder Fehlen einer zusätzlichen epidermalen Pigmentierung ab. Der Farbton wird umso blauer, je tiefer die pigmentierten Zellen im Corium liegen. Bereits Tièche (69) schrieb dazu: "...dunkle Farben, durch ein trübes Medium betrachtet, erscheinen blau". Die eher hellblaue Färbung mit eingesprengten weißlichen bis gelblichen Zonen deutet auf das Vorliegen eines CBN hin, womit eine bedingte klinische Unterscheidbarkeit beider BN-Formen besteht (17, 42).

Bei älteren BN kann es durch Involutionvorgänge zu einer bräunlichen Tingierung kommen; dadurch wird der Tumor einem Histiocytom ähnlicher. Im untersuchten Kollektiv hatten 44% einen schwärzlichen Farbton, 54% die typische blaue oder blaugraue Farbe. Obwohl für den CBN histologisch eine geringere Pigmentbildung typisch ist, fanden Rodriguez und Ackerman (60) unter 45 untersuchten CBN in 74% Tumoren von blauer, blauschwarzer oder direkt schwarzer Farbe. Dies entspricht

dem mehr oder minder großen Anteil von Common-BN-Strukturen am CBN. Ein klinisch amelanotischer CBN, ohne pigmentierten Aspekt der darüberliegenden Haut, wurde nur einmal beschrieben (60).

Patienten mit multiplen BN werden nur selten beobachtet. Fälle mit disseminierter, gruppierter oder zosteriformer Anordnung sind aber beschrieben worden. (72, 65, 19).

Wir sahen zwei Patientinnen mit multiplen BN. Es handelte sich um eine 37jährige Jugoslawin und eine 42jährige Koreanerin; beide hatten wegen anderer Hautleiden die Klinik aufgesucht. Die jugoslawische Patientin hatte insgesamt 16 BN an den Extremitäten, im Gesicht und am seitlichen Stamm; die Tumoren hatten Farbtöne von hellblau bis blau-schwarz und waren zwischen 0,3 und 0,6cm im Durchmesser groß. Sie waren während der Kindheit nach und nach aufgetreten und hatten in den letzten Jahrzehnten keinerlei Veränderungen mehr gezeigt. Die koreanische Patientin wies 11 BN an den Extremitäten, am Rücken, an den Flanken, sowie im Gesicht auf. Alle Tumoren waren kleiner als 0,5 cm im Durchmesser und von grauem bis blau-schwarzem Farbton. Auffallend war, daß die BN an den Armen nahezu symmetrisch angeordnet waren. Anamnestisch bestanden die BN seit der Kindheit; die Kinder der Patientin haben ebenfalls einzelne blaue Tumoren.

Symmetrische BN an beiden Handrücken konnten wir auch bei einer deutschen Patientin beobachten. Bezieht man sich auf die Wanderungstheorie von der Neuralleiste zur Epidermis, so würden symmetrische BN durch ein gleichartiges, auf beide Seiten des Neuralsegmentes einwirkendes Ereignis zustandekommen. Asymmetrische Verteilung ist jedoch ungleich häufiger.

Das vom MM bekannte Phänomen der "Satellitose" kann auch bei den BN gefunden werden: einer unserer Patienten wies zwei dicht nebeneinander liegende, ungleich große blaue Naevi an der Kopfhaut auf, was der einweisende Arzt als Satellitenbildung bei Melanom gedeutet hatte. Dupont (19) beschrieb einen BN am Gesäß, in dessen Umgebung plötzlich multiple kleinere Knötchen entstanden. Nach Excision aller Tumoren ergab sich histologisch keinerlei Anhalt für Malignität.

Zu den dem BN verwandten Pigmentanomalien zählen die Mongolenflecken und die Ota-Naevi. Wir haben einen 9 Monate alten chinesischen Jungen beobachtet, der ausgedehnte Mongolenflecken über der Brust- und Lendenwirbelsäule, den Schultern, den dorsalen Handgelenken und den Unterschenkeln aufwies. In der Rima ani war ein umschriebener Bezirk von intensiv hellblauer Farbe inmitten des sonst schiefergrauen Mongolenfleckens zu sehen. Dieser Bezirk entspricht einem BN im Mongolenflecken. Inwieweit die aberrierenden Flecken sich bei dem Kind noch zurückbilden werden, kann nicht vorhergesagt werden, da es auch persistierende Mongolenflecken gibt (11).

Bei den grau-blauen, typischerweise in der Sakralregion gelegenen Mongolenflecken liegen die Melanocyten diffus im unteren Corium verteilt - beim blau-schwarzen bis braun-schwarzem Ota-Naevus dagegen im oberen Corium. Die meist schon bei der Geburt vorhandenen Mongolenflecken finden sich bei nur 0,1% bis 0,3% der Europäer gegenüber 98% bei Chinesen und 80% bei Negern (1). Spätmanifestationen sind selten (11, 33). Treten die Flecken außerhalb der Sakralregion auf, so werden sie als "aberrierende" Mongolenflecken bezeichnet. Aus ungeklärten Gründen verblassen sie in den ersten Lebens-

jahren meistens völlig. Nach Miescher (in: Jadassohn: 33, 48) stellen die Pigmentzellen des Mongolenflecken Überreste eines bei vielen Tieren noch anzutreffenden Pigmentlagers der Dermis dar, welches in der gesamten Körperhaut vorkommt. Rassenunabhängig lassen sich bei allen Menschen in einer bestimmten Embryonalperiode sakral Melanoblasten nachweisen, deren Pigmentfunktion später erlischt. Die Ausbildung knötchenartiger BN auf persistierenden Mongolenflecken ist mehrfach beschrieben (11, 48).

Eine weitere, dem BN analoge Pigmentanomalie stellt der 1939 von Ota und Tanino beschriebene Naevus fusco-coeruleus-ophthalmomaxillaris dar. Nach Arbeiten aus Japan macht er knapp 1% des Krankengutes dermatologischer Kliniken aus (23). Das Geschlechtsverhältnis von Frauen zu Männern beträgt 5:1. In 50% der Fälle ist die Pigmentstörung bereits kurz nach der Geburt nachweisbar, die Pubertät ist eine zweite Periode gehäuften Auftretens. Familiäres Vorkommen ist nicht bekannt (23). In 95% ist der Ota-Naevus unilateral in der Region des 1. und 2. Trigeminusastes gelegen; äußerer Gehörgang und Trommelfell sind in 50% der Fälle mitbetroffen. Tiefe Strukturen des Auges (Augenmuskeln, Sklera, retroorbitales Fettgewebe, Orbitaperiost) sind noch häufiger einbezogen. Das Kolorit des Ota-Naevus ist unregelmäßig braun bis braun-schwarz oder braun-blau. Saisonale Schwankungen der Farbe oder Pigmentänderungen im Laufe des Lebens sind beschrieben (23). Fälle von malignen BN, die aus einem Ota-Naevus hervorgegangen sind, wurden wiederholt veröffentlicht (38, 50, 53, 63, 67); bemerkte Knötchen im Ota-Naevus sollten deshalb excidiert und untersucht werden.

Weiterhin kann die Pigmentanomalie von verschiedenen phakomatösen Störungen begleitet sein, deren Frequenz im Einzelnen nicht genau bekannt ist (23). Dazu gehören

das Sturge-Weber-Syndrom, das Klippel-Trénaunay-Syndrom und gastro-intestinale Hämangiome. Nach assoziierten Störungen, nach Hörminderung des betroffenen Ohres, nach Glaukom des Auges muß gezielt gesucht werden. Im Ergebnisteil B ist ein abortiver Ota-Naevus bei einer Europäerin als Kasuistik dargestellt, der mit einem melanocytären Kleinhirntumor assoziiert war. Die Histologie der Geschwulst im Kleinhirn ergab nur vereinzelte Malignitätskriterien (geringes Cytoplasma der Zellen, fokale Hämorrhagien, vereinzelte Nekrosen). Sie ist durchaus mit histologischen Befunden wachsender CBN oder maligner BN vereinbar.

Proliferation und lokal aggressives Verhalten sind bei zellreichen blauen Naevi möglich, Fälle mit Infiltration von Muskel- und Fasciengewebe sind beschrieben (19, 53). Roch (61), Silverberg (66) und Rothfeld (63) publizierten ausgedehnte BN im Schädel- und Gesichtsbe- reich, die mit maligner Entartung und Invasion des Hirngewebes einhergingen. Trotz des häufigen Vorkommens zellreicher BN im Kopfbereich, ist der Mitbefall des Schädelknochens oder Gehirns jedoch äußerst selten (66).

Differentialdiagnostisch kommt im Fall der Kasuistik 4 eine neuro-cutane Melanose in Betracht (36, 64); darunter wird die parallele Entwicklung von benignen und malignen melanotischen Tumoren am ZNS und an der Haut verstanden. Die cutanen Läsionen dieses meist congenitalen Syndroms sind üblicherweise benignen Natur (16).

Im Rahmen der klinischen Beurteilung blauer Naevi haben wir besonders auf die Lokalisationen geachtet. Deutliche Unterschiede zeigten sich zwischen MM und BN, d.h., obwohl beide Tumoren letztendlich an jeder Hautstelle auftreten können, sind ihre Prädispositionsorte so ver-

schieden, daß sie bei der klinischen Diagnosestellung eingehen sollten. Im Unterschied zur Verteilung herkömmlicher NZN ist die Bevorzugung der Streckseiten durch die BN seit langem bekannt (69). Zur Streckseite muß auch die Hälfte der lateralen Partie des Armes oder Beines gerechnet werden. Gewöhnliche NZN sind völlig regellos streck- und beugeseitig verteilt (16).

Außer der Streckseitenbetonung wird an unserem Kollektiv die distale Häufung der BN an den Extremitäten deutlich, während sie beim MM nur für die untere Extremität bei Frauen zutrifft. Das Gesäß ist von beiden Tumoren nur selten befallen; bei Betrachtung größerer Kollektive ist anzunehmen, daß an dieser Stelle der blaue Naevus sogar häufiger vorkommt als das maligne Melanom. Insbesondere die zellreiche Variante hat hier ihre Prädispositionsstelle, nach Allen liegen 50% der CBN am Gesäß (2,3). Verglichen mit den CBN am Kopf oder auf dem Handrücken gehören die am Gesäß lokalisierten BN zu den zellreichsten Formen: "...predominantly cellular, whereas CBN from the scalp and face have more fibrotic and sclerotic areas." (2). Vergl. dazu Kasuistik 2 im Ergebnisteil B.

Die malignen Melanome waren wesentlich häufiger am gesamten oberen Rücken und auf den Schultern zu finden, entsprechend den bekannten "High-risk-Zonen" (62). Auch in der Kniekehle als beugeseitiger Lokalisation, in der viermal ein MM vorkam, war kein BN gelegen. Plantar und palmar muß nicht mit Naevi coerulei gerechnet werden. Ein von Dorsey und Montgomery beschriebener BN der Fußsohle (17) war mit zweifelhaftem klinischen Verlauf (lokales Rezidiv, Lymphknotenmetastase) vergesellschaftet.

Im Gesicht ließen sich keine eindeutigen Unterschiede in der Verteilung der MM und BN feststellen. Die fazial

am häufigsten vorkommenden Lentigo-maligna-Melanome stellen differential-diagnostisch zum BN kein Problem dar, da sie sich durch eine typische und andersartige Anamnese auszeichnen. Schwieriger ist die Abgrenzung gegenüber Melanommetastasen oder nodulären MM. Im Bildanhang verdeutlichen einige klinische Abbildungen von Metastasen die Ähnlichkeit mit dem BN. Gerade das oft als Gutartigkeitsmerkmal herangezogene Erhaltensein von Haaren ist bei MM-Filiae durchaus trügerisch: wenn die Metastasen tief im Corium liegen, sich dann durch einen besonders blauen Farbton auszeichnen, sind die Lanugo- und manchmal auch Terminalhaare noch längere Zeit erhalten.

Bemerkenswert ist, daß der von uns diagnostizierte maligne blaue Naevus in atypischer Lokalisation, nämlich an der Wade beugeseitig gelegen war (vergl. Kasuistik 1, Ergebnisteil B).

Nach Allen (3,4) sind von den Hauttumoren die pigmentierten Geschwülste diejenigen, welche am häufigsten fehldiagnostiziert werden. Park (55) hat in seinem Buch "The Histology of Borderline Cancer with Notes on Prognosis" eine Nachuntersuchung von 390 sogenannten "Borderline lesions" dargestellt. In einer Aufgliederung nach Organen oder Organsystemen standen die Tumoren der Haut mit fast 30% histopathologischer Grenzfälle an erster Stelle, gefolgt von Tumoren des weiblichen Genitaltraktes. Anhand von 24 Fallbeispielen beschreibt Park ausführlich die Schwierigkeiten der histologischen Diagnose und Prognosestellung bei melanotischen Tumoren.

Wir untersuchten die Korrelation zwischen klinischer und histologischer Diagnose bei den excidierten BN (Tab. 14 und 15). In 75,2% wurden die BN richtig diagno-

stiziert. NZN und Gefäßtumoren waren die häufigsten Fehldiagnosen. Als erste Differentialdiagnose war in 14,6% das maligne Melanom angegeben. Diese verhältnismäßig geringe Prozentzahl wird relativiert durch die Tatsache, daß die Diagnosen des bearbeiteten Kollektivs in erster Linie von Hautärzten gestellt wurden - bei nicht dermatologisch tätigen Medizinern wird der MM-Verdacht sicher häufiger ausgesprochen.

Unter den 202 MM im gleichen Beobachtungszeitraum befanden sich zwei, deren Excision unter der Diagnose "blauer Naevus" vorgenommen wurde. In beiden Fällen handelte es sich um isolierte Metastasen an Stirn und Wange bei bis dahin unentdeckten Primärtumoren.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen Gartmanns (25, 27) wurden CBN oder Combined Nevi klinisch nicht diagnostiziert.

Weitere 15 als BN vorgenommene Excisionen ergaben histologisch Fremdkörpereinsprengungen, Gefäßtumoren, Lentiginen, ein apokrines Hidrocystom und ein benignes juveniles Melanom. Dieser Spitz-Tumor vom Oberarm eines türkischen Kindes zeigte klinisch eher eine dunkle graue Farbe als den sonst üblichen pink-braunen Farbton. Er ist ein Beispiel für die Schwierigkeit, Pigmentumoren bei farbigen Personen richtig einzuschätzen.

Sieben der Patienten mit BN gaben anamnestisch selbst eine Fremdkörpereinsprengung als Ursache ihres Tumors an. Echte Fremdkörpereinsprengungen, z.B. Schmutztätowierungen, sind tatsächlich von sehr ähnlicher Farbe, jedoch selten von so regelmäßiger Gestalt wie die BN. Zwei blau-graue Verfärbungen am harten Gaumen, unter der Diagnose "blauer Naevus" überwiesen, waren Amalgameinsprengungen; dieser Befund ist unter Zahnärzten

gut bekannt. BN der Mundhöhle stellen dagegen eine Rarität dar; alle bisher beschriebenen Fälle waren vom Common Type (9), ebenso wie die BN der Cervix (28). Die BN der Mundhöhle bevorzugen als Lokalisation den harten Gaumen, ebenso wie die malignen Melanome.

Als klinische Differentialdiagnose für die BN werden in der Literatur folgende Tumoren genannt: noduläre MM, SSM, circumscribed Angiome, prä maligne Pigmenttumoren, Glomuszelltumoren (60), NZN, Histiocytoeme, pigmentierte Angiosarkome, hämorrhagische Retentionscysten und Spitz-Naevi (17, 25).

Als histologische Differentialdiagnosen nennt Gartmann außer dem spindelzelligen Melanom und den Melanometastasen noch Fibrosarkome, pigmentierte Neurinome und Fremdkörpereinsprengungen (25), wobei letztere sicher am leichtesten auszuschließen sind.

Eine rein intradermale Melanomentstehung ist nach den bisherigen Lehrmeinungen (3, 46, 16) jedoch nicht zu erwarten; nur drei Fälle sind beschrieben, in denen es sich um primär coriales Melanomwachstum ohne junctionale Beteiligung handelte (6, 54) - dabei wurde die Möglichkeit eines malignen blauen Naevus ausgeschlossen.

Die Kasuistik 3 im Ergebnisteil B beschreibt einen corialen Pigmenttumor mit histologischen Auffälligkeiten, der weder als BN, noch als NZN, noch als MM-Metastase sicher eingeordnet werden konnte. An diesem Beispiel wird deutlich, wie gering unter Umständen die Korrelation zwischen Klinik und Histologie ist (der Tumor imponierte klinisch als typischer BN). Jenseits des 50. Lebensjahres plötzlich auftretende BN müssen als ungewöhnlich angesehen werden und sollten entfernt und histologisch untersucht werden.

Einige histologische Details der BN unseres Kollektivs wurden in den Tab. 18 und 19 zusammengestellt. Ein freier Bindegewebsstreifen zur Epidermis war in 5,8% der Tumoren nicht deutlich erkennbar, ohne daß junktionale Veränderungen vorlagen. In solchen Fällen sind Serienschritte ratsam, um eine eventuelle junktionale Beteiligung aufzudecken. Die Intaktheit der Basalmembran kann in unklaren Fällen durch Spezialfärbungen (z.B. Retikulinfärbung) gesichert werden (46).

Die Überlagerung durch eine Lentigo simplex in 8,8% der Fälle führte klinisch zur Änderung der Farbqualität, so daß bei diesen Tumoren häufig die Diagnose NZN gestellt wurde.

Lymphocytäre Infiltrate in den BN fanden wir nur selten und sie waren gering ausgeprägt; auch der MBN (Kasuistik 1, Ergebnisteil B) zeigte nur spärliche lymphocytäre Infiltrate.

Selten kann das Halo-Phänomen auch um einen BN herum beobachtet werden (37), wir konnten keinen derartigen Fall beobachten.

Eine kapselähnliche Begrenzung vor allem zur Tiefe, seltener zu den Seiten hin, fand sich bei 13,9% der BN; dabei handelte es sich aber nicht um echte Kapselstrukturen.

Die Mehrzahl der untersuchten BN lag im mittleren bis tiefen Corium (22,1%); in 17,5% war die obere Subcutis mitbetroffen. In der älteren Literatur wird die untere Dermis als Locus typicus des BN bezeichnet, neuere Autoren (46, 22) nennen dagegen das obere und mittlere Corium. Wodelet (73) hat versucht, eine Korrelation zwischen der Lagetiefe der BN in der Dermis und dem Alter des Patienten aufzustellen. Nach seinen Ergebnissen machen die BN im Erwachsenenalter analog zum NZN eine Tiefenwanderung im Corium: "...ont tendance à

évacuer le derme superficiel...". Wir konnten diese Untersuchungen nicht bestätigen, an unserem Kollektiv waren Alter und Lagetiefe der Tumoren regellos zueinander verteilt.

Kurz erwähnt werden muß auch noch ein eigentümliches Färbeverhalten mancher BN in der Berliner-Blau-Reaktion. Ca. 90% der untersuchten Tumoren zeigten das typische bräunlich angefärbte Melanin, wobei der Farbton je nach Pigmentdichte und Intensität der Färbung braunschwarz bis braun-gelb ausfiel. Bei rund 10% der BN zeigte sich aber eine zweifarbige Berliner-Blau-Reaktion: neben braunen Melaningranula lagen andere in grau-grüner Färbung vor. Um einen Artefakt auszuschließen, wurden die entsprechenden Schnitte zweimal wiederholt und neu gefärbt: es nahmen aber stets die gleichen Tumorareale wieder die grau-grüne Tönung an. Ein derartiges Färbeverhalten ist in der Literatur bisher nicht erwähnt. Die klar begrenzten Areale mit grau-grünen Melaningranula waren oft besonders zellreich. Bei stärkerer Vergrößerung ließen sich verschiedene Melanocyten erkennen: die einen zeigten nur braune, andere nur grau-grüne Granula intrazellulär. In wenigen Zellen lagen aber auch Granulationen beider Farben nebeneinander vor, die grau-grünen waren dabei von gröberer Form. Es könnte sich z.B. um Melaninkomplexe unterschiedlichen Reifungsgrades oder unterschiedlicher Zusammensetzung handeln.

Lymphknotenabsiedelungen benigner Natur, wie sie für den CBN in ca. 5,6% aller Fälle beschrieben sind (4, 24, 60), konnten wir an unserem Kollektiv nicht nachweisen. Nödl veröffentlichte den bisher einzigen Fall eines Common BN mit benigner Lymphknotenmetastase (52).

Da man sich diese Metastasierungsform als passives Phänomen vorstellt, bei dem BN-Zellen und Melanophagen in kleine dermale Gefäße und Lymphspalten hineingedrängt werden, ist es eher verwunderlich, daß bisher nicht mehr Common-BN mit Lymphknotenbeteiligung gefunden wurden. Denn gerade beim gewöhnlichen BN sind die corialen Gefäße und Lymphkapillaren besonders eng von Pigmentzellen umrahmt.

Histologisch zeichnen sich diese gutartigen Absiedelungen durch Pigmentzellen in den Randsinus der Lymphknoten aus. Sie liegen dort inert, ohne weiter fortgeschwemmt zu werden und ohne die Lymphknotenfunktion nennenswert zu behindern. Wahrscheinlich sind klinisch nicht erfaßbare Absiedelungen in den Noduli lymphatici wesentlich häufiger, als es die obengenannte Prozentzahl ausdrückt.

Der Lymphknotenbefall in der Kasuistik 1 (maligner blauer Naevus) war dagegen eindeutig maligner Natur: die Pigmentzellwucherung hatte zu weitgehender Zerstörung der Lymphknotenarchitektur geführt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

1. Das plötzlich wieder einsetzende Wachstum eines blauen Naevus, der über lange Zeit im Erwachsenenalter unverändert bestanden hat, muß als suspekt angesehen werden, auch wenn die Größenzunahme zunächst nur langsam fortschreitet.
2. Alle blauen Pigmenttumoren, die im höheren Lebensalter (oberhalb des 50. Lebensjahres) neu auftreten, sollten zur Sicherheit excidiert und untersucht werden.
3. Die Farbänderung des blauen Naevus zu dunkleren Farbtönen hin ist immer verdächtig. Weißlich-gelbliche Einsprengungen sind dagegen harmloser Natur.
4. Bei vorliegendem Verdacht auf einen malignen blauen Naevus ist eine Probeentnahme nicht sinnvoll, da die malignen Veränderungen oft nur fokal vorhanden sind und in der Biopsie nicht mit ausreichender Sicherheit erfaßt werden können. Günstiger ist die Totalexcision und Aufarbeitung des Gewebes in Stufenschnitten.
5. Nach Diagnosestellung eines malignen blauen Naevus an den Extremitäten ist eine prophylaktische Lymphknotenextirpation zu erwägen.
6. Die Prognose eines malignen blauen Naevus muß als individuell völlig offen angesehen werden. Jahrzehntelange Verläufe wurden beschrieben (32). Die Nachbeobachtung des Patienten muß genauso engmaschig erfolgen wie bei den Melanompatienten.
7. Falls die Möglichkeit besteht, sollte vor der Excision von klinisch unklaren Pigmentmälnern eine Unter-

suchung unter dem Operationsmikroskop erfolgen: damit lassen sich mit erheblicher Genauigkeit intraepidermale Pigmentanteile erfassen.

8. Knotenbildungen in Ota-Naevi sollten excidiert und histologisch bewertet werden. Jeder Patient mit dieser Pigmentanomalie sollte sich einmalig beim Augenarzt, beim Hals-Nasen-Ohren-Arzt und beim Neurologen durchuntersuchen lassen.

9. In klinisch und histologisch unklaren Fällen sollten spezielle Färbungen und histochemische Reaktionen (Bleichungsverfahren, Dopa-Reaktion) eingesetzt werden; Serienschnitte helfen, fokale Veränderungen aufzudecken.

Die Semidünnschnitt-Technik und die Elektronenmikroskopie stellen dann eine weitere Stufe der Untersuchung dar, auf die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht eingegangen wurde.

Die Validität von histologischen Diagnosen nimmt bei Betrachtung der Einzelzellen im Vergleich zur Betrachtung des gesamten Tumorgewebes eher ab (55). Der blaue Naevus mit seiner cytologischen Pleomorphie ist dafür ein wichtiges Beispiel. Hier kommt es darauf an, den histologischen Gesamtaspekt in die Bewertung mit einzubeziehen: Verhalten der Zellen zu den Hautanhangsgebilden, Abgrenzung oder Infiltrationstendenz zur Tiefe hin, Erhaltensein der feinen fasciculären Strukturen des Bindegewebes, Verteilung des Pigmentes etc. Doch selbst unter Einbeziehung aller klinischen Daten in die histologische Beurteilung ist es bei diesem intradermalen Pigmenttumor nicht in allen Fällen

möglich, eine sichere Aussage zu treffen; die in den Kasuistiken beschriebenen Beispiele sollen dies verdeutlichen. Alle histologisch atypischen blauen Naevi - auch wenn die Atypiekriterien nur gering sind - sollten über längere Zeit nachbeobachtet werden, während ein solches Vorgehen beim gewöhnlichen, typischen blauen Naevus nicht notwendig ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die wichtigsten klinischen und histologischen Merkmale der Naevi coerulei sind einzeln dargestellt. Besonderer Wert wurde auf die Beschreibung der dem blauen Naevus eng verwandten dermalen Pigmenttumoren (Ota Naevus und Mongolenfleck) gelegt. Die Kombinationsnaevi sind als häufige Ursache klinischer Fehldiagnosen genannt.

Die Naevi coerulei wurden in bezug auf Alters- und Geschlechtsverteilung und im Hinblick auf ihre Lokalisationen mit einem Kollektiv maligner Melanome verglichen. Bei gleichartiger Geschlechtspräferenz zeigten sich ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Excision und andere Prädilektionsstellen bei den Trägern blauer Naevi.

Die Korrelation zwischen klinischer und histologischer Diagnose wurde am Beispiel der Naevi coerulei ermittelt: in 27 % wurde klinisch eine Fehldiagnose gestellt. Die wichtigsten Differentialdiagnosen finden Erwähnung.

Im Ergebnisteil B wurden in 8 Kasuistiken typische und atypische intradermale Pigmenttumoren wiedergegeben. Diese Fälle verdeutlichen auch die Schwierigkeiten, die bei der Einordnung und Bewertung intradermaler Pigmentzelltumoren auftreten. So bleibt die Erkennung prä-maligner oder maligner cytologischer Umwandlung innerhalb der vielfältigen und wirren Morphen, die ein Naevus coeruleus annehmen kann, nach wie vor spekulativ bzw. ist erst nach intensiver histologischer Bearbeitung möglich. Der Bildanhang am Ende der Arbeit weist auf die klinische Variationsbreite der blauen Pigmentnaevi hin.

Bildanhang: Teil A) Histologische Abbildungen

Abb. 1

Common BN im mittleren und tiefen Corium. Typische Gruppierung der Pigmentzellen um den Haarfollikel. HE, 250x.

Abb. 2

Common BN vom oberen bis zum tiefen Corium. Deutlicher freier Streifen subepidermal. Man erkennt die Umstrukturierung des Bindegewebes im Bereich des Tumors. HE, 250x.

Abb. 3

Sehr pigmentreicher Common BN mit typischer strähnig-verflochtener Anordnung. HE, 250x.

Abb. 4

Partiell zellreicher BN; rechts im Bild Strukturen wie bei einem Common BN, links pigmentärmeres zellreiches Areal mit Vorwölbung der Epidermis und deutlichem freien Bindegewebsband unter der Epidermis.

Abb. 5

Ausschnitt aus einem zell- und pigmentreichen BN, HE, 400x. Papillae adiposae im Corium. Kleine Gefäße, Schweißdrüsenausführungsgänge und Lipocyten sind massiv von Pigmentzellen umringt.

Abb. 6

Isolierter, tiefer Zellknoten unter einem Common BN. Das Knötchen ist zellreicher als der im oberen Corium gelegene, zugehörige BN. Es wirkt wie abgekapselt gegenüber der Umgebung, obwohl keine Kapselstrukturen vorliegen. HE, 400 x.

Abb. 7

Ausschnitt aus einem pigmentarmen CBN, HE, 400x. Auch bei den hellen, pigmentarmen Zellen ist eine Affinität, sich um die Hautanhangsgebilde zu lagern, festzustellen. Wirre, verflochtene Architektur des Zellbildes.

Abb. 8

Vergrößerung aus einem Cellular BN, HE, 1000x. In den Zellen und Dendriten ist feines oder gröber granuliertes Melanin zu erkennen.

Abb. 9

Retikulinfärbung eines Cellular BN, HE, 250x. Erhebliche Vermehrung sowohl der reticulären als auch der kollagenen Fasern.

Abb. 10 }

Abb. 11 } Combined Nevus, HE, 250x und 400x.

In Abbildung 11 funktionale Aktivität erkennbar.

In Abbildung 10 im tiefen Corium die Strukturen des blauen Naevus links im Bild. Klinisch als BN imponierend.

Abb. 12

Amalgameinsprengung der Mundhöhle, HE, 1000x. Diffus abgelagertes amorphes Material mit unspezifischer Fremdkörperreaktion.

Abb. 13

Melanommetastase, Stirn, HE 250 x. Typisches Retraktionsphänomen nach histologischer Präparation. Starker Zell- und Pigmentreichtum, kaum interstitielles Bindegewebe zwischen den Tumorzellen. Keine Immunreaktion. Klinisch als BN bewertet.

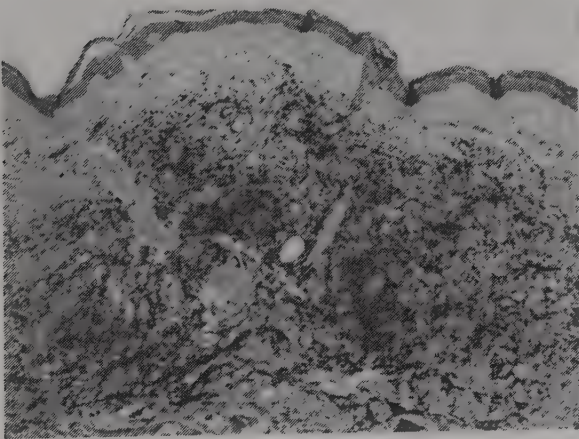
Bildanhang : Teil AAbb. 1Abb. 2Abb. 3



Abb. 4

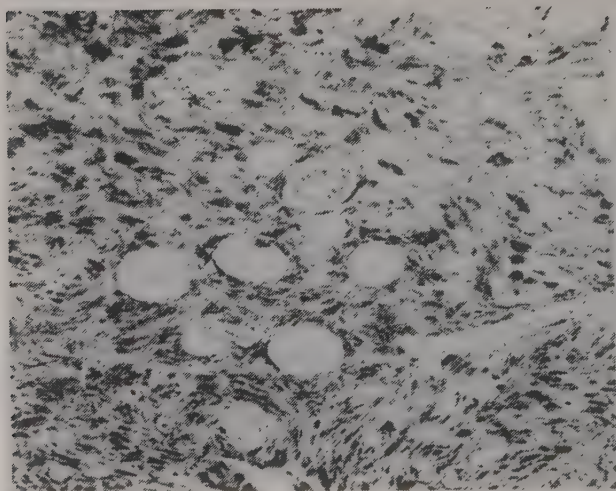


Abb. 5

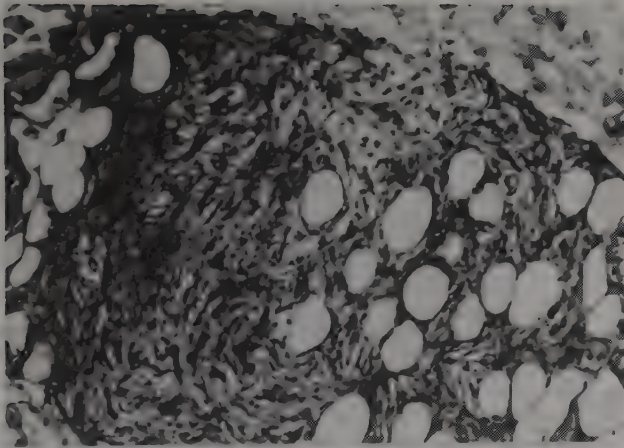


Abb. 6

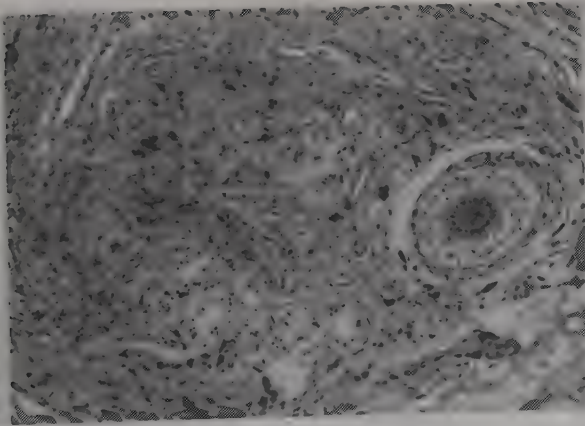


Abb. 7

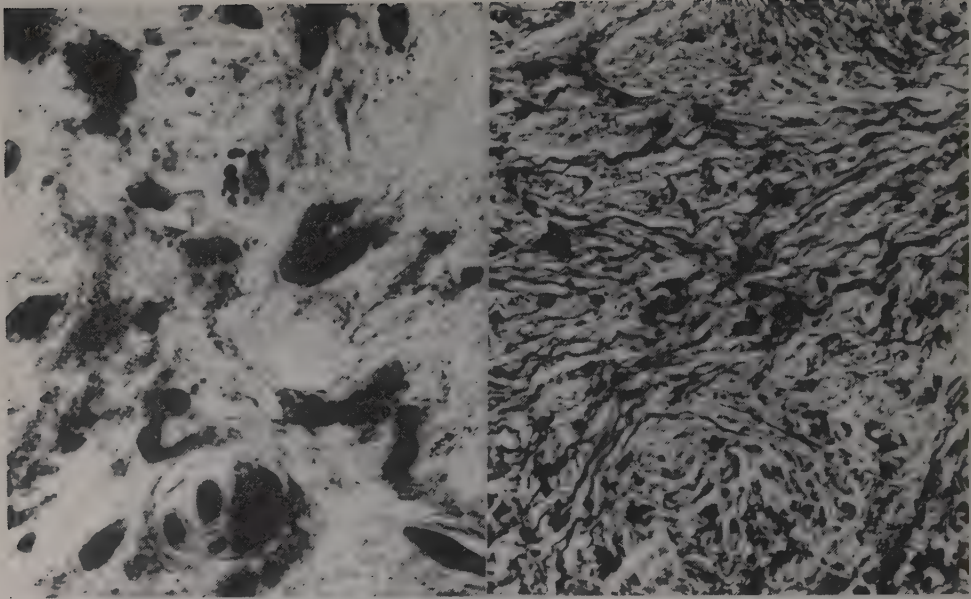


Abb.8

Abb.9

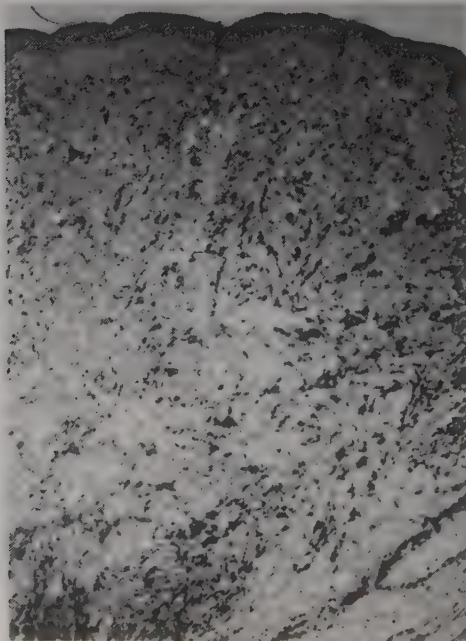


Abb.10

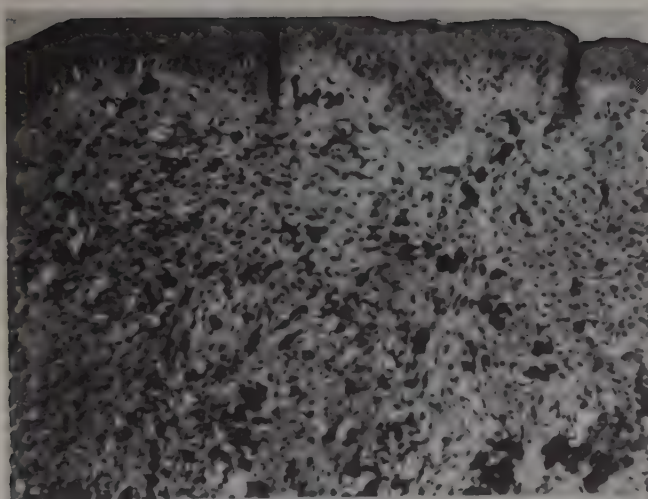


Abb. 11

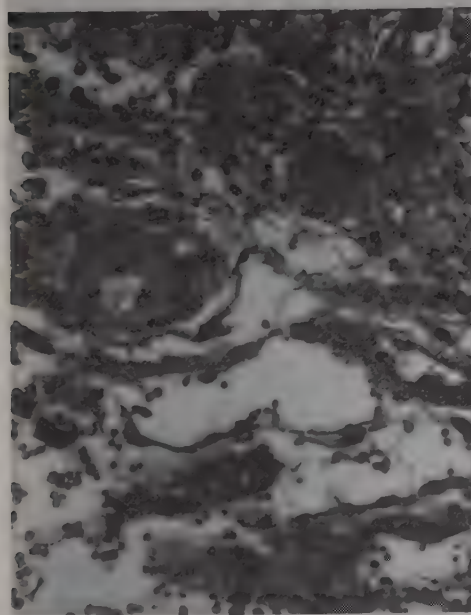


Abb. 12

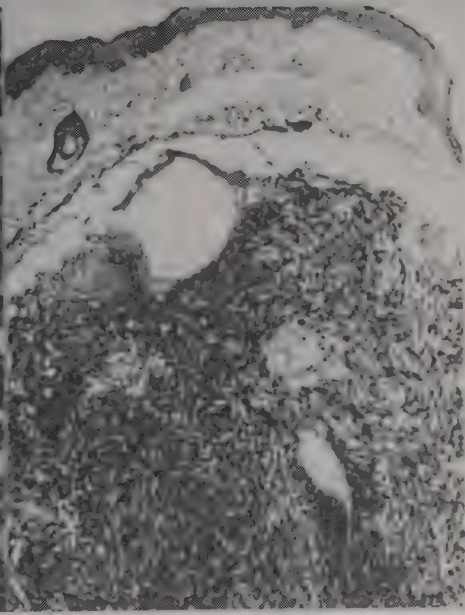


Abb. 13

Bildanhang: Teil B) Klinische Abbildungen

Abb. 1

Zellreicher BN bei einer 42jährigen Frau am Haaran-
satz. Scharfe Begrenzung; weißliche Einsprengungszonen
im blau-grauen Tumor.

Abb. 2

Melanommetastase oberhalb der Augenbraue. Hellblauer
Farbton. Haare über der Metastase erhalten.

Abb. 3

Melanommetastasen, Stirn. Diffuses Verschwimmen des
Pigments am Rande des Nodulus, keine so scharfe Abgren-
zung wie beim BN.

Abb. 4

Blauer Naevus an typischer Stelle auf dem Handrücken.
Auch hier weißliche Zonen im Tumor sichtbar (histolo-
gisch CBN).

Abb. 5

Großer blauer Naevus am Handgelenk eines Mannes. Streck-
seitenlokalisation. Tiefschwarzer Tumor - Verdacht
des Hausarztes: "malignes Melanom".

Abb. 6

Gleicher Tumor wie Abb. 5. Glatte Oberfläche mit erhal-
tener Hautfelderung und einzelnen Haaren.

Abb. 7

Prominenter Tumor am lateralen Fußaußenknöchel eines
50jährigen russischen Mannes. Klinisch blaue Farbe,
pralle feste Konsistenz, Durchmesser 1,2 cm.

Abb. 8

Plaque-type BN bei einer 35jährigen Koreanerin, an der lateralen Thoraxwand. Grösse: 4,5 x 2,5 cm.

Abb. 9 und Abb. 10

BN bei Kindern

a) BN rechts präauriculär bei einem 2jährigen Jungen.

b) BN in der Glutäalfalte eines 9 Monate alten chinesischen Säuglings mit aberrierenden Mongolenflecken.

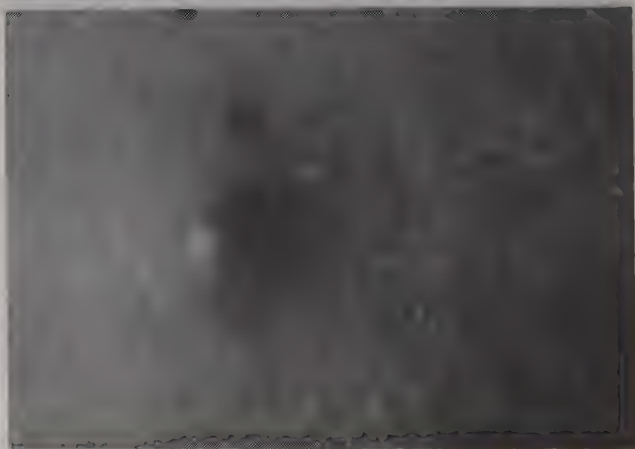
Abb. 1Abb. 2Abb. 3

Abb. 4

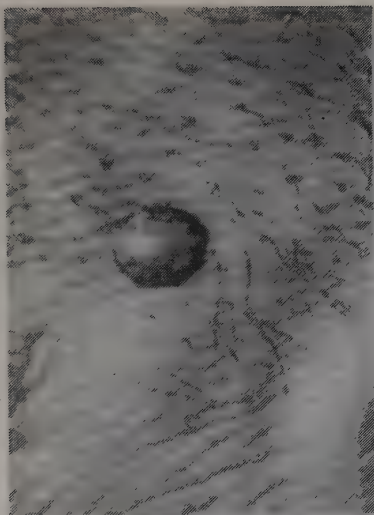


Abb. 5

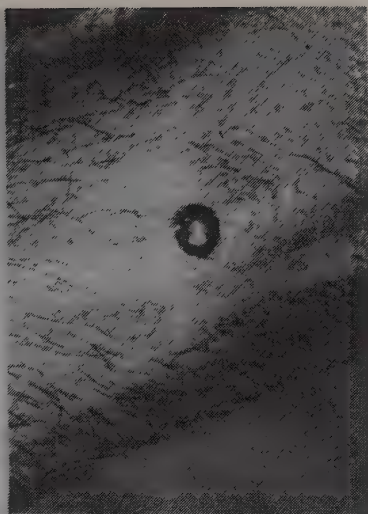


Abb. 6

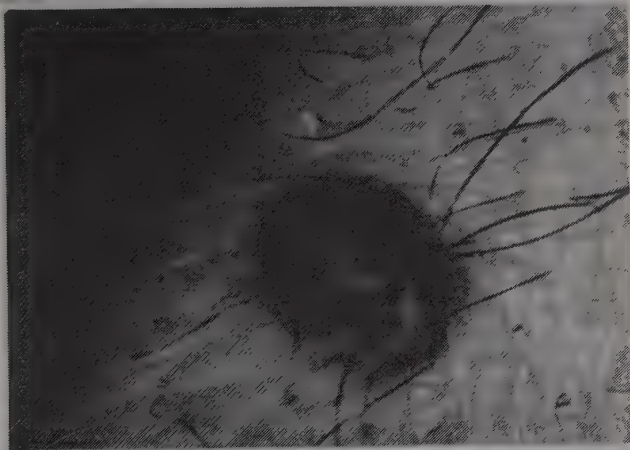


Abb. 7

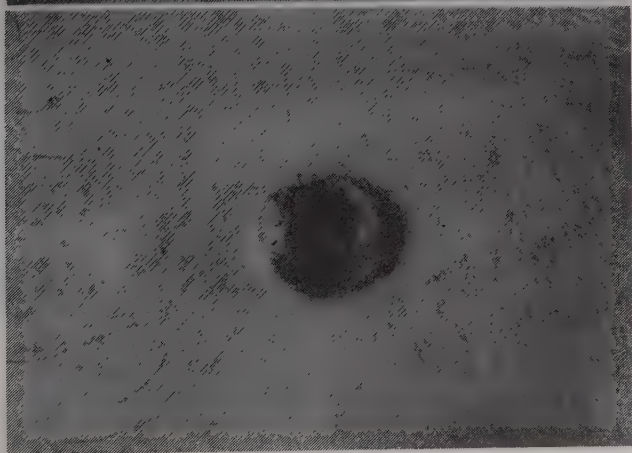


Abb. 8a

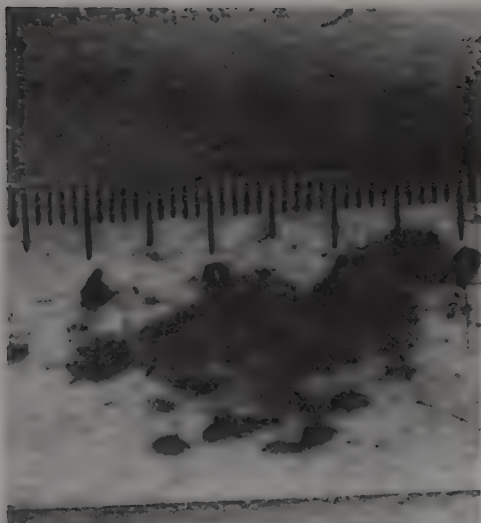
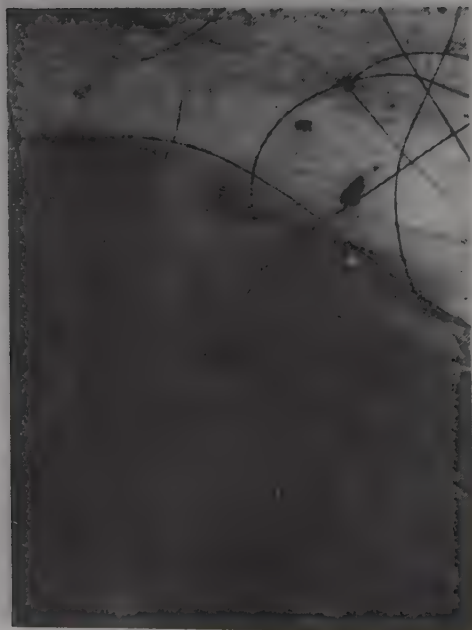


Abb. 8b



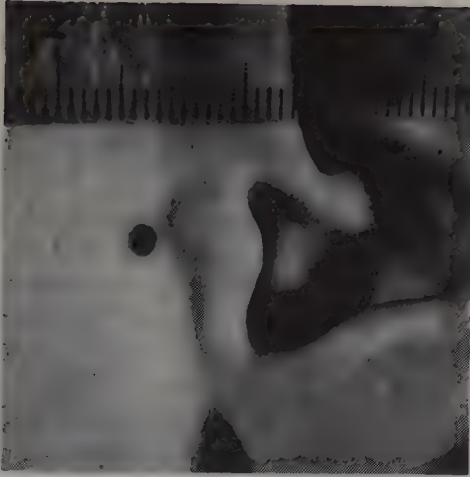


Abb. 9

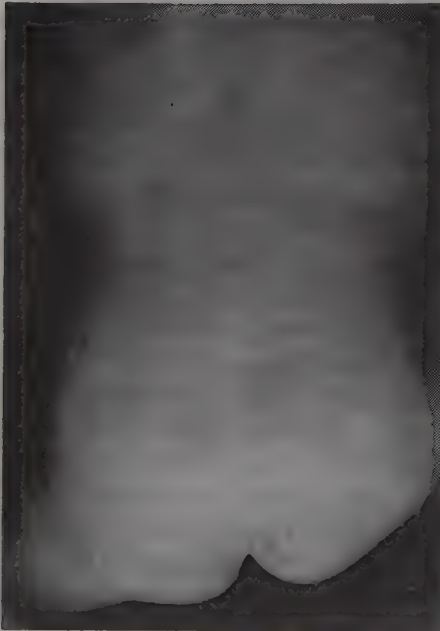


Abb. 10

VII. LITERATURHINWEISE

- (1) Albertini, A.v. "Histologische Geschulstdiagnostik", Stuttgart, G. Thieme Verlag, 564, (1955).
- (2) Allen, A.C. "A Reorientation of the Histogenesis and Clinical Significance of Cutaneous Nevi and Melanomas", Cancer 2, 28, (1949).
- (3) Allen, A.C. and Spitz, S. "Malignant Melanoma", Cancer 6, 1-45, (1953).
- (4) Allen, A.C. and Spitz, S. "Histogenesis and Clinicopathologic Correlation of Nevi and Malignant Melanomas", Arch. Derm. 69, 150 - 170, (1954).
- (5) Avidor, I. and E. Kessler "Atypical Blue Nevus - a Benign Variant of Cellular Blue Nevus", Dermatologica 154, 39 - 44, (1977).
- (6) Benisch, B. et al. "Malignant Melanoma Originating from Intradermal Nevi", Arch. Dermatol. 116, 696 - 698, (1980).
- (7) Bhawan, J. et al. "Cellular Blue Nevus - an Ultrastructural Study", J. Cut. Pathol. 7, 109 - 122, (1980).
- (8) Block, J. C., Webber, D. et al. "Blue Nevus and other Melanotic Lesions of the Prostate", Journal of Urology 107, 85 - 87, (1972).
- (9) Bogomoletz, W. "Blue Nevus of Oral Mucosa", Brit. J. Derm. 80, 611 - 613, (1968).
- (10) Cid, J.M. "La Schwannosis uterina y el nevo azul del endocervix", An. Chir. (Rosario) 29, 8 - 18, (1964).
- (11) Cole, H.N., Hubler, R.W. and H.Z. Lund: "Persistent aberrant Mongolian Spots", Arch. Dermat. Syphilol. 61, 244 - 260, (1950).

- (12) Cramer, H.J. "Über den Neuraevus bleu (Masson)" Hautarzt 17, 16 - 21, (1966).
- (13) Darier, J. "Le mélanome malin mésenchymateux ou mélanosarcome", Bull. Soc. frç. Etude Cancer 14, 221, (1925).
- (14) Davis, N.C. "Cutaneous Melanoma: The Queensland Experience", Curr. Probl. Surg., 13, 1, (1976).
- (15) Délacrétaz, J. und H. Jaeger "Der maligne blaue Naevus", In: Dermatologie und Venerologie, Gottron/Schönfeld, Band IV, Thieme Verlag, 24 - 627, (1974).
- (16) Doerr-Seifert-Uehlinger: "Fehlbildungen des melanocytären Systems, Band 7 2, Springer Verlag Heidelberg, (1979).
- (17) Dorsey, C.S. and H. Montgomery "Blue Nevus and its Distinction from Mongolian Spot and the Nevus of Ota", J. Invest. Derm. 22, 225 - 236, (1954).
- (18) Dubreuilh, W. et G. Pethges "Le naevus bleu", Ann. Dermat. 2, 552, (1912).
- (19) Dupont, A. und R. Vandaele "Über ungewöhnliche Varianten des Naevus coeruleus", Arch. für klin. und exper. Dermat. 225, 14 - 21, (1966).
- (20) Fischer, E.R. "Malignant Blue Nevus", Arch. Dermat. 74, 227, (1956).
- (21) Fitzpatrick, T.B. and A.B. Lerner "Biochemical Basis of Human Melanin Pigmentation", A.M.A. Arch. Dermat. Syph. 69, 133, (1954).
- (22) Fitzpatrick, T.B. and A.B. Lerner "Terminology of Pigment Cells", Science 117, 640, (1953).
- (23) Frenck, E. "Melaninpigmentanomalien", In: Kor-ting, Dermatologie in Praxis und Klinik, Band 3, Kap. 25, Georg Thieme Verlag, (1978).

- (24) Gartmann, H. "Über den zellreichen blauen Naevus", Dermatol. Wochenschrift, Heft 12, Band 143, 297 - 306, (1961).
- (25) Gartmann, H. "Neuronaevus bleu Masson - Cellular Blue Nevus Allen", Arch. für klin. und exper. Dermatol. 221, 109 - 121, (1965).
- (26) Gartmann, H. "Maligner blauer Naevus", Klin. und therap. Kurzberichte, 23. Jahrgang, Heft 4, 1975 - 178, (1972).
- (27) Gartmann, H. und H.-D. Müller "Über das gemeinsame Vorkommen von blauem Naevus und Naevuszellnaevus in ein und derselben Geschulst". Z. Hautkr. 52, (7), 389 - 398, (1977).
- (28) Goldman, R. L. und Friedman, N.B. "Blue Nevus of the Uterine Cervix", Cancer 20, 210, (1967).
- (29) Grouls, V., Helpap, B., Crnic, A. "Combined Nevus: Malignant Blue Nevus and Giant pigmented Nevus", Z. Hautkr. 56, (14), 943 - 946, (1981).
- (30) Hermanek, P. "Melanom-Typen: Histologie und Klassifikation", In: "Das maligne Melanom der Haut", Perimed Verlag, Erlangen, 63, (1981).
- (31) Hernandez, F. "Malignant Blue Nevus - a Light and Electron Microscopic Study", Arch. Derm. 107, 741 - 744, (1973).
- (32) Herzberg, J.J. und U.E. Klein "Blauer Naevus mit Solitärmetastasen in Lungen und Nebennieren", Arch. klin. und exper. Dermatol. 212, 158 - 172, (1961).
- (33) Jadassohn, W., Franceschetti, A. et M. Gölz "Quelques observations cliniques concernant la pigmentation du derme", Dermatologica, Basel 108, 225, (1954).
- (34) Jao, W. et al. "Blue nevus of the Prostate Gland", Arch. Path. 91, 187, (1971).
- (35) Jiyi, V. "Blue Nevus of the Endocervix", Arch. Path. 92, 203 - 205, (1971).

- (36) Kermanec, J. "Tumeurs mélaniques bénignes méningées - Etudes anatomoclinique et ultra-structurale de deux cas localisés à la dure-mère, Arch. Anat. Cytol. Path. 25, 17 - 26, (1977).
- (37) Kopf, A.W. et al. "Broad Spectrum of Leukoderma acquisitum centrifugum", Arch. Dermatol. 92, 14 - 35, (1965).
- (38) Kopf, A. W. and R. S. Bart "Malignant Blue (Ota's) Nevus, J. Dermatol. Surg. Oncol. 8, 442 - 445, (1982).
- (39) Korting, G.W. "Über nachbarschaftliches Vorkommen von Blauem Naevus und Pigmentnaevus in isolierter wie disseminierter Weise", Zschr. Haut - Geschl. - Krkh. 42, 1 - 4, (1967).
- (40) Kreibich, Lehrbuch der Hautkrankheiten, Wien, 373, (1904).
- (41) K Wittgen, J. und Luigi Negri "Malignant Blue Nevus", Arch. Derm. 94, 64 - 69, (1966).
- (42) Leopold, J.G. und D.B. Richards "Cellular Blue Nevi", J. Path. Bact. 94, 247 - 255, (1967).
- (43) Leopold, J.G. und D.B. Richards "The Inter-relationship of Blue and Common Nevi", J. Path. Bact. 95, 37 - 43, (1968).
- (44) Masson, P. "Neuronaevi bleus", Arch. De Vecchi, Anat. Path. 14, 1, (1950).
- (45) Mayer, H.J. "Über die submikroskopische Struktur des sogenannten Blauen Naevus", Dissertation an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn, (1976).
- (46) Mc. Govern, V. "Melanoma - Histological Diagnosis and Prognosis", Chapter 5: "Blue Nevus and Related Conditions", Raven Press New York, 54 - 63, (1983).

- (47) Merkow, L.P. et al. "A Cellular and Malignant Blue Nevus - a Light and Electron Microscopic Study", *Cancer* 24, 888 - 898, (1969).
- (48) Miescher, G. "Der blaue Naevus (Täŕche)", In: Jadassohn, J., *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Berlin, 12, 1041 - 1046, (1933).
- (49) Mishima, Y. "Cellular Blue Nevus - Melanogenic Activity and Malignant Transformation", *Arch. Derm.* 101, 104 - 110, (1970).
- (50) Mishima, Y. and B. Mevorah: "Nevus Ota and Nevus Ito in American Negroes", *Invest. Derm.* 36, 133 (1967).
- (51) Nakai, T. and Rappaport, H. "A Study of the Histogenesis of Experimental Melanotic Tumors resembling Cellular Blue Nevus. The Evidence in Support of their Neurogenic Origin." *The American J. of Path.* 43, 254 - 256, (1963).
- (52) Nödl, F. "Spindelzelliger blauer Naevus mit Lymphknotenmetastasen", *Arch. Dermatol. Res.* 264, 179 - 184, (1979).
- (53) Oddou, J.H., Duplay, J. et al. "Naevus bleu cellulaire géant sur Naevus de Ota", *Ann. Dermatol. Vénérol.* 107, 4, (1980).
- (54) Okun, M.R., Di. Matthia, A. et al.: "Malignant Melanoma Developing From Intradermal Nevus". *Arch. Dermatol.* 110, 559 - 601, (1974).
- (55) Park, W.W. "A Philosophy of Cancer Diagnosis by Microscopy", aus: "The Histology of Borderline Cancer with Notes on Prognosis". Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1980).
- (56) Pittmann, J.L., Benjamin, K. and Fischer, M. "Plaque-type Blue Nevus", *Arch. Dermatol.* 112, 1127 - 1128, (1976).

- (57) Quizilibash, A.H. "Blue Nevus of the Uterine Cervix - Report of a Case", American J. of Clin. Path. 59, 803 - 806, (1973).
- (58) Reed, W. et al. "Giant Pigmented Nevi, Melanoma and Leptomeningeal Melanocytosis", Arch. Dermat. 91, 100 - 119, (1965).
- (59) Reiss, R.F. and F.G. Gray "Malignant Blue Nevus", New York State Journ. of Med., 9, 1749 - 1751, (1975).
- (60) Rodriguez, H.A. and L.V. Ackerman "Cellular Blue Nevus", Cancer 21, 393 - 405, (1968).
- (61) Roch, M. "Mélanosarcome", Dialogues cliniques, X^e série, 34, Payot, Lausanne, (1950).
- (62) Rogers, G.S., A.W. Kopf et al. "Effect of Anatomical Location on Prognosis" in Patients With Clinical Stage I Melanoma. Arch. Dermatol. 119, 644 - 649, (1983).
- (63) Rothfeld, J. "Blauer Naevus des Gesichtes und melanosarkomatöse Metastasen im Gehirn", Nervenarzt 6, 13 - 17, (1933).
- (64) Sang, A. et al. "Nevus of Ota with Contralateral Cerebral Melanoma", Arch. Ophthalmol. 95, 1820 - 1824, (1977).
- (65) Shenfield, H.T. and J.C. Maize "Multiple and Agminated Blue Nevi", J. Dermatol. Surg. Oncol. 6, 725 - 728, (1980).
- (66) Silverberg G. et al. "Invasion of the Brain by a Cellular Blue Nevus of the Scalp", Cancer 27, 1 - 3, (1971).
- (67) Speakman, J.S. and M.J. Phillips "Cellular and Malignant Blue Nevus complicating Oculodermal Melanocytosis", Canad. J. Ophthal. 8, 539, (1973).

- (68) Stegmaier, O.C. jun. and H. Montgomery "Histo-pathologic Studies of Pigmented Nevi in Children", Journ. Invest. Dermatol. 20, 51 - 64, (1953).
- (69) Tièche, M. "Über benigne Melanome (Chromatophorome) der Haut - blaue Naevi", Virch. Arch. pathol. Anat. 186, 210, (1906).
- (70) Tuthill, R. "Differential Diagnosis of Blue Nevus v Cellular Blue Nevus", Arch. Dermatol. 119, (1983).
- (71) Tobon, H. and A.I. Murphy "Benign Blue Nevus of the Vagina", Cancer 40, 3174 - 3176, (1977).
- (72) Upshaw, B.Y., Ghormley, R.K. and H. Montgomery "Extensive Blue Nevus of Jadassohn-Tièche", Surgery 22, 761 - 765, (1947).
- (73) Wodelet, C. "Le naevus bleu - étude clinique et histologique de 178 cas", Mémoire pour le titre d'assistant étranger, Université de Paris VII, Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques Hôpital Saint-Louis, Service du Prof. R. Degos, (1976).

LEBENS LAUF

Name: Françoise Claire Krüger

geboren: 12. Februar 1953

Ort: Berlin-Hermsdorf

Eltern:

Hansgeorg Krüger, geb. 31.10.1920, Hautarzt

Claire Krüger, geb. 24.03.1920, Sekretärin

Schul Ausbildung:

19. Grundschule in Bln.-Reinickendorf

9. Grundschule in Bln.-Tiergarten

Französisches Gymnasium (altsprachlicher Zweig)

1969 Brevet d'études du Premier Cycle

1972 Abitur

1972 - 1973 Studium an der Université René Descartes
in Paris (Etudes Médicales et Biologiques, CHU Necker)

1973 - 1975 Ausbildung an der Landeslehranstalt für
Technische Assistenten in der Medizin Berlin.

Examen als Radiologieassistentin Oktober 75.

1975 - 1981 Medizinstudium an der FU-Berlin.

Dezember 1981 Approbation

Seit 1982 Assistenzärztin an der Dermatologischen Abtei-
lung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin unter der
Leitung von Prof. Dr. G. Stüttgen.

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. G. Stüttgen danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Kollegen Dr. N. Haas, Dr. R. Käfer, Dr. T.-M. Ernst und Dr. W. Marsch, die mir mit Hilfe und Beratung zur Seite standen.

Frau Steinbach aus dem histologischen Labor der Hautklinik möchte ich für die Anfertigung der Schnitte und Spezialfärbungen meinen Dank aussprechen.

